
BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 13 NOVEMBRE 1929

PRÉSIDENCE DE M. MARCHOUX, PRÉSIDENT

Correspondance.

Le 2^e Congrès international du paludisme aura lieu à Alger en mai 1930. Le programme comporte la célébration du cinquantenaire de la découverte du parasite du paludisme et des cérémonies commémoratives diverses auxquelles la Société est priée de s'associer.

M. A. LWOFF élu membre titulaire à la séance de juillet, adresse des remerciements à la Société.

M. JAEGLÉ envoie à la bibliothèque de la Société la collection du *Bulletin économique de Madagascar*. Remerciements pour cet envoi.

M. le vétérinaire Capitaine LEMÉTAYER envoie à la Société son travail sur la *tuberculose du zébu à Madagascar* pour faire suite au travail de M. ADRIEN.

Elections.

La Commission de classement des candidatures de membres titulaires propose M. H. GALLIARD pour l'élection prochaine.

Communications

Développement rapide du virus filtrant de la Lèpre des rats après inoculation aux jeunes rats,

Par J. MARKIANOS.

Nous avons montré dans une note précédente que le virus de la lèpre des rats se développe sur les animaux adultes à partir du deuxième mois, c'est-à-dire d'une façon tardive. D'après les résultats obtenus dans l'expérience suivante il paraît qu'il n'en est pas de même en ce qui concerne les rats jeunes chez lesquels l'ultravirus se présente sous forme bacillaire beaucoup plus rapidement.

Nous avons préparé, à l'aide d'une bougie 2L Chamberland convenablement contrôlée, le filtrat d'un tubercule lépreux caséifié.

De ce liquide nous avons inoculé 1 cm³. sous la peau de l'aîne droite, à quatre jeunes rats mis bas depuis deux jours par une mère non infectée de lèpre.

Au bout de 9 jours nous avons cherché, par ponction de la région inguinale droite d'un de ces animaux, l'évidence éventuelle de bacilles acidorésistants. Par cette ponction nous avons obtenu un liquide abondant et louche qui ne contenait ni bacilles acidorésistants ni aucun autre microbe. Onze jours plus tard, à savoir 20 jours après l'inoculation et 22 jours après la naissance des petits rats, l'un est mort. A l'autopsie il n'y a aucune lésion apparente et le liquide du filtrat injecté paraît totalement absorbé. L'examen microscopique des frottis de la région inguinale droite et des ganglions ont montré la présence de certains rares bacilles acidorésistants dont nous ne sommes parvenu à déceler aucun autre dans les frottis des autres organes ou ganglions.

Un second petit rat est mort le lendemain, soit 21 jours à partir de l'inoculation. Nous avons relevé chez lui les mêmes accidents que dans le cas précédent. Les frottis des ganglions inguinaux droits contenaient des bacilles acidorésistants.

Un troisième jeune rat est mort, ou plutôt fut trouvé dévoré en grande partie et n'a pu être examiné.

Nous avons sacrifié le dernier rat pour l'examiner à fond. L'autopsie n'a pas montré de lésions visibles, mais l'examen

microscopique des frottis des ganglions inguinaux droits a permis de trouver de rares bacilles acidorésistants, tandis que les frottis des autres ganglions et des organes ont été négatifs.

Si nous écartons le jeune rat dévoré nous constatons que les trois autres animaux ont présenté, le 20^e jour après l'inoculation, des formes bacillaires de l'ultravirus inoculé.

Il résulte donc de cette expérience que :

1^o Le virus filtrant de la lèpre des rats se développe plus rapidement chez les jeunes que chez les animaux adultes.

2^o Que le virus filtrant a une affinité particulière pour le système ganglionnaire, fait déjà signalé par le Professeur MARCHOUX en ce qui concerne le virus normal de la maladie de Hansen et de la maladie des rats.

Il résulte aussi de ces faits une démonstration de la sensibilité plus grande des jeunes, observation qui n'est pas négligeable en ce qui concerne la prophylaxie.

Laboratoire de M. le Professeur Marchoux, à l'Institut Pasteur.

Premiers essais sur l'action anti-lépreuse de l'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* irradiée ou additionnée d'ergostérine irradiée,

Par V. LABERNADIE.

Parmi les divers reproches formulés contre l'huile de Chaulmoogra, le principal grief est celui relatif à l'inconstance de ses effets. Lorsqu'on traite en série des lépreux avec cette drogue, il est courant de voir l'état de certains malades rester absolument stationnaire, tandis que d'autres sont améliorés. Les formes nerveuses avancées sont très résistantes comme chacun sait, mais, parmi des formes tégumentaires d'intensités comparables, il n'est pas rare, au cours de traitements parallèles, d'enregistrer autant d'échecs, sinon plus, que d'améliorations.

S'agit-il de bacilles particulièrement résistants mieux protégés par leur gangue cireuse ? plus à couvert par leur situation anatomique ? L'huile de Chaulmoogra doit-elle subir dans l'organisme certaines modifications avant de devenir active ? et dans certains cas ce processus n'est-il pas incomplet ou insuffisant ?

Quoi qu'il en soit, nous avons retrouvé l'inconstance des

effets du Chaulmoogra au cours de l'emploi de l'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* préparée à la Pharmacie du Gouvernement de l'Inde Française (1). Cette huile, préparée avec le plus grand soin par expression à froid de graines choisies, peut être qualifiée d'huile de Chaulmoogra vraie. Créosotée à 4 o/o, injectée par la voie sous-cutanée à la dose de 5 cm³ deux fois par semaine, elle nous a souvent donné de bons résultats (2) dans les formes tégumentaires et même sur des lésions nerveuses au début (nous avons vu par exemple des cubitaux hypertrophiés revenir à leur volume normal), mais, bien d'autres fois, de simples macules restent inchangées malgré un traitement prolongé.

*
**

Cherchant à lutter contre cette sorte d'inertie, nous avons eu l'idée d'essayer d'activer notre huile soit en la soumettant au préalable au rayonnement ultraviolet, soit en l'additionnant de vitamine D irradiée. Ne pouvant réaliser cela commodément dans l'Inde, nous nous sommes adressés à M. BILLON, qui, avec son amabilité coutumière, nous a mis à même de faire les premiers essais d'orientation dont nous allons rendre compte.

Nous avons donc reçu, en ampoules de 5 cm³, de l'huile d'*Hydnocarpus wightiana* (que nous avons expédiée de Pondichéry), créosotée à 4 o/o :

a) une partie ayant été irradiée à la lampe à mercure en quartz, durant des temps croissants, dans les rapports 1, 2, 4 (ampoules nos I, II, III);

b) une autre partie (ampoules n° IV), non irradiée, mais à laquelle avait été ajouté 1/2000 d'ergorone (vitamine D irradiée).

Les faibles quantités dont nous disposions, l'irrégularité des malades ont fait que le nombre de nos observations prolongées est encore limité.

A. — ESSAIS AVEC L'HUILE IRRADIÉE

Nous avons d'abord voulu voir comment était toléré ce produit. Ne pouvant faire un essai sur quantité, nous l'avons fait sur qualité, et avons choisi un sujet très susceptible, chez qui

(1) LABERNADIE et LAFFITE. Traitement de la lèpre par l'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* (Bl.) Bull. Soc. Path. Exot., 1927.

(2) LABERNADIE et SRINIVASSANE. Bons effets de l'huile d'*Hydnocarpus Wightiana* dans le traitement de la lèpre (Travail adressé aux Annales de Médecine de Pharmacie coloniales).

nous avons en fait abandonné le traitement par *Hydnocarpus wightiana* créosotée, tant ses réactions étaient fréquentes et souvent intenses. Nous avons donc commencé très prudemment, puis voyant que le produit était bien supporté, notre épreuve de tolérance est devenue un essai de traitement.

Obs. I. — D... R..., homme, 19 ans. Lèpre tégumentaire diagnostiquée en 1925 (macules et tubercules aux membres inférieurs datant de un an. Globies dans le mucus nasal).

Traitements suivis : en 1925 et 1926, 150 injections d'éthers éthyliques.

En janvier-février 1927, 16 injections et 16 en mars : violente réaction générale. En juin on commence H. W. cr., dont le malade reçoit 35 injections jusqu'à la fin de l'année, irrégulièrement car il fait plusieurs réactions plus ou moins vives. En 1928, le malade ne reçoit que 25 injections H. W. cr. toujours en raison des réactions.

Au début de 1929, le malade est loin d'être amélioré : il a toujours, aux membres inférieurs, des lépromes en nappe et des taches brun-cuivrées plus ou moins anesthésiques. *De plus*, les deux cubitaux sont légèrement augmentés de volume, les filets cervicaux nettement indurés et hypertrophiés.

Mucus toujours positif.

En avril, nous pratiquons 8 injections de 2 cm³ 1/2 d'huile irradiée I.

Dans le courant du mois, apparaissent sans réaction et disparaissent deux macules hyperémiques au pied et à la cuisse gauches.

En mai, 7 injections, en juin, 6 injections, elles sont bien supportées, sans incident.

En juillet, 8 injections d'huile irradiée II (2 cm³ 1/2) sont si bien supportées qu'en août, nous pratiquons 9 injections de 5 cm³ du même produit. Des taches minuscules hyperémiques ont apparu de loin en loin durant ces deux mois, sans réaction générale aucune. Elles ont disparu rapidement. Les lésions anciennes palissent, s'affaissent et dans leur ensemble l'état des lésions s'améliore progressivement et nettement.

En septembre, nous pratiquons 8 injections d'huile irradiée III (5 cm³). Aucune réaction, pas de nouvelles taches, l'amélioration continue.

En octobre, 6 injections de la même huile.

Au 20 octobre, les lésions nerveuses sont encore inchangées, mais il n'y a plus de lépromes en nappe, sauf quelques éléments au-dessus du talon droit, de sensibilité à peu près normale, aux cuisses, aux fesses, les taches ont considérablement pâli et ne sont plus que hypoesthésiques. Mucus négatif.

Ce traitement a donc, comme on le voit, été fort bien supporté, tout en étant très actif, — le malade qui en a largement bénéficié en réclame la continuation à ses frais, si nécessaire, malgré sa pauvreté.

B. — ESSAIS AVEC L'HUILE ADDITIONNÉE D'ERGORONE

Ici nous nous sommes adressé à un jeune malade, chez qui *Hydnocarpus wightiana* créosotée n'avait amené aucun résultat malgré un traitement prolongé.

Obs. II. — AR..., garçon de 9 ans. Lèpre tégumentaire (nombreuses macules anesthésiques). Mucus nasal négatif.

Ce malade a reçu d'octobre 1928 à mai 1929, soit en 8 mois, 301 cm³ de H. W. cr. en 62 injections. Etat absolument stationnaire.

En juin, nous commençons l'huile à l'ergorone (amp. n° IV) et pratiquons 8 injections de 2 cm³ 1/2. De même en juillet. En août, 7 injections de 3 cm³, en septembre, 8 injections *id.*, en octobre, 6 injections *id.*

Traitement parfaitement supporté sans réaction ni apparition de nouvelles lésions. Les macules se sont progressivement estompées, tandis que la sensibilité revenait peu à peu. Le traitement continue. Mucus toujours négatif.

Il ne s'agit là évidemment que d'une observation isolée, mais le contraste est frappant entre l'inertie des lésions vis-à-vis de *Hydnocarpus wightiana* créosotée et leur amélioration progressive sous l'influence de l'huile à l'ergorone, et plaide en faveur de l'activité de celle-ci.

D'ailleurs, réalisant maintenant sur place le mélange n° IV, nous étendons notre expérience dont les résultats seront communiqués plus tard.

De même, nous attendons de nouvelles ampoules I, II, III pour vérifier sur d'autres sujets susceptibles si l'irradiation confère bien à l'huile d'*Hydnocarpus wightiana* une sorte de régularisation des effets, en amplifiant l'activité, et atténuant les chocs.

Il nous a cependant semblé intéressant de signaler dès maintenant les résultats de ces tout premiers essais.

Laboratoire de recherches de l'Inde Française,

Le traitement de la lèpre par l'iode,

Par E. TOURNIER.

Il n'existe pas encore de traitement spécifique de la lèpre. Malgré toutes les recherches faites dans ce sens et les progrès réalisés dans ces dernières années les résultats obtenus avec les divers produits récemment préconisés demeurent incertains. A ne retenir parmi ceux-ci que les éthers éthyliques de chaulmoogra qui ont connu le plus de vogue, la difficulté d'obtenir un produit de valeur thérapeutique constante et réellement efficace n'est pas l'une des moindres raisons qui engage à chercher dans une autre voie la solution du problème.

Partant de ce double fait, d'une part qu'on s'accorde généralement à classer le B. de Hansen dans le genre *Mycobacterium*,

en second lieu que l'iode à haute dose nous a donné vis-à-vis du bacille tuberculeux, ce proche parent du bacille lépreux, des résultats favorables et parfois des guérisons inattendues, nous avons tenté d'appliquer dans la lèpre cette même thérapeutique. Nous avons employé une solution iodo-iodurée forte selon la formule :

Iode.	1 g.
Iodure de K	2 g.
Eau.	100 cm ³

à la dose quotidienne de 4 à 5 cuillerées à soupe par jour prises dans du lait. Nous n'avons pu malheureusement expérimenter cette médication que sur un seul malade atteint de lèpre nerveuse dont voici l'observation résumée :

PHAM VAN THUC, cultivateur, 20 ans. Lèpre nerveuse. Le début de l'affection remonte à six ans environ. Il fut marqué par une asthénie sensible, principalement accusée aux membres, de l'anosmie, des douleurs névritiques dans les membres.

Peu après sont apparus des troubles trophiques consistant en maux perforants plantaires surtout accusés à gauche, amyotrophie des muscles de la main gauche et déformations des doigts.

Il y a 8 à 9 mois le pouce gauche était le siège d'une ostéite raréfiante typique qui a abouti à la résorption de la phalange distale de ce doigt. Des phénomènes de même ordre se produisaient aux gros orteils des deux pieds. Enfin il y a 5 mois apparition d'un sillon d'ainhum à l'index de la main gauche.

Actuellement ce malade se présente avec des troubles neurotrophiques nets surtout accusés à gauche, des zones d'anesthésie et d'hypoesthésie sur les membres, une asthénie marquée, des douleurs de névrite dans les membres, principalement au niveau de l'index qui porte un sillon bien marqué d'ainhum et dans le membre inférieur gauche. La marche est difficile, l'état général médiocre. Traitement commencé le 2 mai 1929. Les deux premiers jours 3 cuillerées à soupe par jour de solution iodo-iodurée dans du lait. Les jours suivants 4 cuillerées à soupe par jour.

Quinze jours après ce traitement le sillon d'ainhum avait entièrement disparu ; ainsi que les douleurs parfois très vives que le malade accusait au doigt qui présentait cette lésion.

Après un mois de traitement les troubles de la sensibilité subjectifs et objectifs avaient à peu près entièrement disparu. Le malade se trouve beaucoup mieux au point de vue de l'état général et son asthénie tend à diminuer. Les mouvements des doigts sont plus faciles et moins limités.

Après deux mois de traitement cette amélioration se maintient et même s'accuse. Par contre les maux perforants ne semblent pas influencés.

Ce n'est qu'au début du cinquième mois et en combinant le traitement local iodé avec la médication interne que les maux perforants s'améliorent. Leur cicatrisation est obtenue après cinq mois et demi de traitement. Celui-ci n'a été interrompu qu'une quinzaine de jours dans le courant du troisième mois, par suite de l'apparition d'une crise aiguë de dysenterie amibienne qui fut traitée et guérie par l'émétine.

Aucune modification de l'amyotrophie très marquée de la main gauche.

CONCLUSIONS

Dans ce cas nous voyons que les lésions relativement récentes (sillon d'ainhūm dont le début remonte à cinq mois) ont été rapidement guéries par l'iode, mais que les lésions anciennes ont réclamé un traitement plus prolongé. D'autre part certaines lésions trophiques anciennes comme l'amyotrophie, les déformations osseuses sont indubitablement fixées et il est certain qu'aucune médication ne saurait les modifier.

La médication iodo-iodurée employée aux doses que nous indiquons (4 à 5 cuillerées à soupe par jour dans du lait) est bien supportée et n'a jamais donné lieu chez les malades déjà nombreux à qui nous l'avons prescrite à aucun phénomène d'intolérance. La seule contre-indication est la tendance aux hémorragies, notamment chez les tuberculeux atteints d'hémoptysies.

L'élimination par les reins est très rapide, quelques heures après l'absorption.

La médication iodo-iodurée ne provoque pas de phénomène de choc, ni de réaction fébrile. Elle peut être administrée sans inconvénient d'une façon continue pendant plusieurs mois (huit mois chez une de nos malades tuberculeuse européenne).

Le mode d'administration très simple d'un produit universellement répandu, sa double efficacité dans la tuberculose et dans le cas de lèpre que nous rapportons nous ont décidé à publier ce cas et conseiller l'emploi de cette thérapeutique dont l'efficacité ne peut être étudiée que dans les léproseries.

Epizootie de spirochétose des poules à Piatigorsk (Nord du Caucase), 10.

Par W. L. YAKIMOFF et Mme E. F. RASTÉGAIEFF.

(Note préliminaire).

Ce sont WINOGRADOFF et SCHABOUROFF, en 1909, qui les premiers ont observé la spirochétose des poules en Russie. Ensuite, TARTAKOWSKY, 1910, par les *Argas persicus* reçus des environs de Samara a provoqué l'infection de ces oiseaux. YAKIMOFF et ses collaborateurs, 1913, ont vu cette maladie à Taschkent (Turkestan); PARZWANIDZE, 1913, 1916, en Transcaucasie. La dernière observation appartient à POPOFF (Daguéstan). Au Nord du

Caucase l'ont vue NETSCHAEFF et WELYKOZKY, 1910, dans la région du Don et BÉLAWINE, 1921-1923, à Piatigorsk.

L'été de 1929 nous avons observé cette maladie, comme épi-zootie, à Piatigorsk. L'été a été très chaud et les *Argas* se sont développés très bien.

L'agent de transmission a été *Argas persicus* et non *Dermanyssus gallinum*, qui a été rencontré, mais, d'après nos expériences, n'a pas donné l'infection aux poussins. La durée d'incubation, après l'infection par les tiques, est de 4-7 jours. Les dimensions du *Treponema gallinarum* vont de 4,5 μ à 18,24 μ . Le nombre des ondulations de 2 à 8. Jamais nous n'avons observé les « corps de Balfour » (*Egyptianella pullorum*, Carpano, 1929).

L'examen de la formule leucocytaire a montré qu'au cours de la spirochétose le pourcentage des lymphocytes diminue tandis que celui des polynucléaires a augmenté.

Nous avons fait l'identification des virus spirochéliens russes — de Piatigorsk et de Saratov; les deux virus, après expériences d'immunité croisée, sont identiques.

Nous avons traité nos poussins, expérimentalement infectés, par des remèdes divers. L'atoxyl (0 gr. 1, 0 gr. 12 pour 1 kg.) a donné de bons résultats. Il en a été de même pour le spirocide (stovarsol allemand) à 0 gr. 1 pour 1 kg. Le stovarsol russe — orsolan — est plus toxique : 0 gr. 08 pour 1 kg. La dose d'arrhé-nal est de 0 gr. 08 pour 1 kg. Un produit russe de bismuth — Bijochinol — n'a pas de pouvoir ni curatif, ni préventif. Un autre produit Bi-Natrium-bismuthum citro-piro-boratum, préparé par le professeur BÉLOGLASOFF, est inférieur à l'atoxyl, au spirocide et à l'osarsol. Avec les sels d'argent (l'ichtargan et l'albargine) nous avons fait quelques expériences peu nombreuses; il conviendra de faire des recherches ultérieures.

Nous avons immunisé des poussins vis-à-vis de *Treponema gallinarum* par des injections simultanées de sang virulent et de produits chimiothérapeutiques (spirocide et osarsol) et par le mélange du sang infecté avec les produits chimiothérapeutiques (atoxyl, osarsol et Natrium-Bi citro-pyro-boratum). L'osarsol et le Na-Bi c.-p.-boratum n'ont pas donné de résultats positifs.

Laboratoire parasitologique de l'Ecole vétérinaire à Leningrade et Service protozoologique de l'Institut vétérinaire scientifique au Nord du Caucase.

Sur la question des variations cytologiques
du sang des poules,

Par W.-L. YAKIMOFF et Mine E.-F. RASTÉGAÏEFF.

La bibliographie de la question des variations cytologiques du sang des poules n'est pas riche. Nous connaissons les résultats des recherches de LEVADITI et LANNOY et LÉVY-BRUHL au cours de la spirochétose et de BANG et ELLERMANN dans la leucémie et quelques autres.

Tous les auteurs ne sont même pas d'accord sur la formule hémoleucocytaire normale. C'est la raison qui rend précieuse toute observation nouvelle sur cette question.

Pendant notre séjour en 1929 à Piatigorsk (Caucase du Nord), nous avons observé une grande épizootie de spirochétose, qui a provoqué un grand travail expérimental. Nous avons calculé la quantité normale des érythrocytes et des leucocytes et établi la formule leucocytaire de 11 poulets (de 3-4 mois).

Nous avons trouvé de 2.088.000 à 2.672.000 d'érythrocytes par mm³; la formule leucocytaire était la suivante : lymphocytes, 46,1-69,9 (en moyenne 58,1) p. 100, monocytes de 4,0 à 15,6 (en moyenne 9,1), polynucléaires de 18,8 à 41,0 (en moyenne 29,1), éosinophiles de 0 à 6,0 (en moyenne 1,4) et mastzellen de 0 à 5,0 (en moyenne 2,3).

Dans cette courte note nous voudrions exposer les quelques données que nous trouvâmes en examinant le sang de trois poules adultes atteintes : 1° de leucémie; 2° de tuberculose et 3° de coccidiose avec hélminthiase.

I. — LEUCÉMIE

Poule provenant d'un « Sowkhose » (domaine d'Etat), près de Piatigorsk. Elle a les muqueuses tout à fait blanches, une énorme apathie, elle ne mange pas. La formule hémoleucocytaire est le 13 septembre : 84.000 érythrocytes, 124.000 leucocytes dont 96,8 o/o de poly., 0,7 d'éosino.; le 14 septembre : 99,8 o/o de lymphocytes, 0,2 de monocytes.

La leucocytolyse était énorme : des 1.065 leucocytes comptés, 408 (= 38,3 o/o) étaient au stade de leucocytolyse. En dehors des lymphocytes normaux ceux à noyau divisé sont (le 13 : 1,3 o/o, le 14 : 0,1 o/o). Il existe des normoblastes, poïkilocytes et polychromatophiles, de l'oligochromémie; absence complète de thrombocytes.

Le 14 septembre la poule a succombé. A l'autopsie, la rate est de grande dimension (près de 4 cm. de diamètre).

Donc, nous avons observé un cas de leucémie lymphatique (lymphadénose leucémique). Cette maladie se rencontre au Nord du Caucase, mais il n'y en a aucune description en Russie.

II. — TUBERCULOSE

Poule de Mme X. Elle a acheté au marché une poule qui, après quelque temps, a commencé à maigrir. Les autres poules à son contact ont maigri aussi. Elle en a saigné une et a vu des « taches blanches » à la surface du foie.

La poule qui nous a été présentée était aussi maigre,

L'examen du sang a donné la formule : lymphocytes 4,2 o/o, monocytes 56,9 o/o, polynucléaires 33,4, éosinophiles 0 et mastzellen 0,4 o/o.

A l'autopsie, faite par le médecin-vétérinaire M. P. SOLOWIEFF, on observe de petits tubercules de dimensions de tête d'épingle ; sur le foie, sur les frottis on reconnaît des bacilles de la tuberculose.

Dans ce cas nous avons eu une monocytose très forte et diminution du pourcentage des polynucléaires.

III. — COCCIDIOSE ET HELMINTHIASE

La poule appartient au même « sowkhose ». *Status præsens* : apathie, anorexie, diarrhée blanche. Elle est suspecte de spirochétose, mais l'examen du sang est négatif.

L'examen du sang donne : lymphocytes 20 o/o, monocytes 8,9 o/o, polynucléaires 13,7 o/o, éosinophiles 48,6 o/o et mastzellen 9,1 o/o.

Le 13 septembre elle meurt. A l'autopsie : hyperémie et ulcères de l'intestin, cestodes nombreux. Dans le contenu de l'intestin beaucoup d'oocystes d'*Eimeria tenella* et œufs de Cestodes.

Nous avons reconnu chez cette poule une grande éosinophilie, sans pouvoir résoudre la question de savoir si cette éosinophilie est provoquée par les coccidies ou par les helminthes. Peut-être, les deux facteurs agissent-ils ?

Laboratoire protozoologique de l'Institut vétérinaire scientifique au Nord du Caucase, Chef du laboratoire, M. W. S. BÉLAWINE.

Essais de mise en culture d'*Entamœba dysenteriae*
en partant du pus d'abcès hépatique d'origine amibienne,

Par R. PONS.

Dès le mois d'avril 1925 (1), en collaboration avec F. H. GUÉRIN, nous avons confirmé les recherches de BÖCK et de DRBOHLAV sur la culture possible d'*Entamœba dysenteriae* et de certains autres parasites intestinaux. Le milieu auquel nous avons cru devoir nous arrêter, après de nombreux essais, a été décrit au VI^e congrès de la « Far Eastern Association of Tropical Medicine » (Tokio, octobre 1925). Ce milieu nous a permis d'obtenir des cultures mixtes repiquables en séries dans environ 80 o/o des cas de dysenterie aiguë ou chronique. En présence de ces résultats, nous avons signalé la possibilité de faire le diagnostic d'amibiase intestinale par coproculture dans une note (2) parue dans le *Bulletin de la Société Médico-chirurgicale de l'Indo-Chine* (5 août 1925).

Nous avons alors essayé d'obtenir des *cultures pures* en partant de cultures mixtes, soit en sélectionnant la flore microbienne d'accompagnement, soit en introduisant certains antiseptiques (Cyanure de Hg., Lysol) plus bactéricides qu'amœbicides, soit en ajoutant des anti-sérums lytiques pour quelques-unes des espèces de souillure, soit encore en substituant à la flore ordinaire une flore moins acidifiante. Nos résultats ayant été négatifs, nous avons pensé que le pus riche en amibes retiré aseptiquement au cours des interventions dans le cas d'abcès hépatique nous fournirait le matériel permettant la solution de cet intéressant problème.

Pendant les sept mois qui ont suivi nous avons eu à notre dis-

(1) GUÉRIN (F.-H.) et PONS (R.). Culture d'*Entamœba dysenteriae* in *Bul. Soc. Med. Chir. de l'Indo-Chine* (mai 1925).

PONS (R.). Culture de *Blastocystis hominis* in *Bul. Soc. Med. Chir. de l'Indo-Chine* (août 1925).

GUÉRIN (F.-H.) et PONS (R.). Culture de *Trichomonas hominis* in *Bul. Soc. Med. Chir. de l'Indo-Chine* (août 1925).

GUÉRIN (F.-H.) et PONS (R.). Culture d'*Entamœba dysenteriae* sur le milieu de YAROSLAV et DRBOHLAV modifié in *Bul. Soc. Path. Exot.* (juillet 1925).

GUÉRIN (F.-A.) et PONS (R.). Culture de *Blastocystis hominis* et des protozoaires parasites intestinaux de l'Homme (Communication au VI^e Congrès de Médecine Trop. (octobre 1925).

(2) GUÉRIN (F.-H.) et PONS (R.). Peut-on faire le diagnostic de l'amibiase par coproculture? in *Bul. Soc. Med. Chir. de l'Indo-Chine* (août 1925).

position, dans des conditions exceptionnellement favorables, le pus de 5 abcès hépatiques, riche ou très riche en amibes hématophages très mobiles; la coloration à l'hématoxyline ferrique nous a permis de confirmer notre diagnostic. Deux fois les ensemencements sur les milieux usuels liquides ou solides, aérobies ou anaérobies, nous ont permis de constater l'absence de toute contamination microbienne. Dans les trois autres cas, nous avons isolé successivement : 1° un colibacille atypique; 2° un colibacille et un entérocoque; 3° un pyocyanique (1).

Dans tous nos essais de mise en culture d'*Entamoeba dysenteriae* les ensemencements ont été faits sur des milieux éprouvés et dans les conditions les meilleures de température et de concentration en ions H.

Le protocole de nos expériences est résumé dans le tableau suivant :

N°	Nature du pus amibien	Milieu d'ensemencement. Œuf coagulé inondé du liquide de Ringer albuminé	Résultats
1	Stérile au point de vue microbien	Stérile	Négatif
2	Id.	Stérile + globules rouges humain-lavés	Négatif
3	Id.	Ensemencé avec Coli. PH ramené à 83	Négatif
4	Id.	Ensemencé avec les germes isolés d'une culture d'amibe dysentérique	Négatif
5	Id.	Ensemencé avec pyocyanique	Négatif
6	Id.	Ensemencé avec <i>Fecalis alcaligènes</i>	Négatif
7	Souillé par du Coli	Stérile	Négatif
8	Id.	Stérile additionné de globules rouges humains	Négatif
9	Id.	Ensemencé avec les germes isolés d'une culture mixte	Négatif
10	Souillé par Coli-entéro	Stérile	Négatif
11	Id.	Stérile + globules rouges lavés	Négatif
12	Id.	Ensemencé avec les germes isolés d'une culture mixte	Négatif
13	Souillé par pyocyanique	Stérile	Négatif
14	Id.	Stérile + globules rouges lavés	Négatif
15	Id.	Ensemencé avec les germes isolés d'une culture mixte	Négatif
16	Stérile au point de vue microbien	Stérile	Négatif
17	Id.	Stérile + globules rouges lavés	Négatif
18	Id.	Ensemencé avec les germes isolés d'une culture mixte	Négatif

Quelle est la raison de nos échecs dans les conditions où nous avons expérimenté? M. DESCHIENS à qui nous avons fait part de nos recherches, a attiré notre attention sur le rôle possible de

l'anesthésique utilisé au cours des interventions sur le foie. Quatre sur cinq de nos malades ont été opérés sous anesthésie générale au chloroforme, le cinquième au cours d'une anesthésie à l'éther. Si l'action *in vitro* des anesthésiques sur les amibes de culture est indiscutable, même à doses très faibles, il ne nous paraît pas que le chloroforme ou l'éther soient responsables de nos échecs, car, chez tous nos opérés, les amibes présentaient, dans les conditions ordinaires d'observations, *des mouvements excessivement actifs pendant plusieurs heures*, d'autre part, l'examen des colorations à l'hématoxyline ferrique après fixation soit à l'acide osmique, soit au Bouin-Duboscq, ne nous a pas permis de déceler une altération soit nucléaire soit protoplasmique; les formes amiboïdes étaient nombreuses.

Tous ceux qui ont eu l'occasion de cultiver *Entamoeba dysenteriae* en partant des selles dysentériques, dans lesquelles la très grande majorité des éléments parasitaires sont hématophages, ont observé la disparition rapide (après la 25^e heure) de tout vestige globulaire dans le cytoplasme, même si l'on a eu soin d'ajouter à intervalles réguliers, dans la culture, des globules humains frais et lavés. En culture, l'amibe ne phagocyte donc plus ou très rarement les globules rouges et se nourrit à peu près exclusivement d'éléments divers : œufs coagulés, amidon, germes microbiens et probablement des produits solubles. Le retour à l'hématophagie sans passage par l'animal est un fait exceptionnel pour l'amibe de culture. Il semble donc que dans la grande majorité des cas, les amibes dysentériques issues de l'intestin humain, n'ont pas une adaptation profonde au parasitisme. En est-il de même des protozoaires fixés au sein du tissu hépatique? Le seul fait de leur végétabilité extrême, dans des conditions aussi strictes, ne doit-il pas nous faire admettre une adaptation à la vie parasitaire plus poussée, plus étroite, au sein d'un tissu vivant plus richement irrigué? Cette condition est loin d'être réalisée dans nos tubes de culture et elle nous paraît devoir être la cause principale de nos échecs.

Mais dans ce cas ne devons-nous pas admettre l'existence, sinon de deux espèces, du moins de deux races d'entamibes pathogènes pour l'homme, l'une uniquement entérotrope, susceptible de déterminer des troubles divers allant de la dysenterie à la colite banale et susceptible de devenir un simple saprophyte, l'autre, également dysentérigène mais capable de migrations : hépatique, splénique, cérébrale, et n'ayant aucune tendance à évoluer vers le saprophytisme, condition favorable à la végétabilité *in vitro*.

Différenciation immunologique de deux races
de *Bartonella muris*,

Par M. VAUCEL.

De très nombreux auteurs, en particulier LAUDA, MARTIN, MAYER, KIKUTH, BUYNOGHE, PERARD, SORGE, etc., ont étudié chez beaucoup d'animaux l'existence d'une infection latente à *Bartonella*, révélée après splénectomie, sous la forme d'une anémie aiguë, souvent mortelle, avec présence de nombreux parasites, dans le sang.

Les essais d'inoculation de sang contenant des *Bartonella*, aux animaux non splénectomisés, furent négatifs, sauf chez le chimpanzé et le *Macacus rhesus*, qui avec l'homme sont sensibles aux *Bartonella*, sans splénectomie préalable.

ANDRÉ LWOFF et ALBERT PROVOST, dans une communication récente, ont montré que le rat et la souris pouvaient également faire des infections à *Bartonella*, sans avoir été splénectomisés. Après constatation de nombreuses *Bartonella* dans le sang d'une souris non splénectomisée et inoculée de *Schizotrypanum Cruzi*, ils ont réussi à isoler et à transmettre le virus *Bartonella* de souris normale à souris normale. Leurs expériences ont été arrêtées au 12^e passage, alors que les *Bartonella* étaient trouvées dans le sang, du 2^e au 8^e jour après l'inoculation intrapéritonéale.

Nous avons continué leurs essais et infecté très facilement 25 autres souris non splénectomisées, toujours par injection intrapéritonéale. Toutes les inoculations ont été positives, et aucune souris n'a présenté d'immunité naturelle.

L'infection a conservé les mêmes caractères qui avaient été signalés par LWOFF et PROVOST au moment où ils ont arrêté leurs expériences : apparition de *Bartonella* dans le sang au 2^e jour ; augmentation progressive des éléments jusqu'au 5^e ou 6^e jour ; guérison au 9^e jour après l'inoculation.

Une seule souris a présenté un retard dans l'inoculation, les *Bartonella* n'étant apparues que le 6^e jour ; la durée et l'intensité de l'infection ont cependant été normales par la suite.

Cinq souris n'ont fait qu'une infection faible, de 3 à 4 jours avec rares *Bartonella* dans le sang.

En résumé, au moment de l'arrêt des essais de LWOFF et PROVOST leur virus de passage était fixé, et il a conservé sur 25 autres souris normales, les caractères décrits par les auteurs,

LWOFF et PROVOST ont réussi à cultiver *Bartonella muris*, ainsi isolé, sur les mêmes milieux qui avaient servi à NOGUCHI et BATTISTINI pour la culture de *Bartonella bacilliformis*, et sur gélose N. N. N.

Au moyen d'une culture de *Bartonella muris* sur milieu de NOGUCHI, nous n'avons obtenu qu'une seule inoculation positive, sur 2 souris injectées : apparition des *Bartonella* au 4^e jour, infection faible avec rares éléments, guérison au 7^e jour.

La transmission de *Bartonella muris* a été réalisée par MARTIN MEYER, chez le rat, au moyen du pou (*hematopinus spinulosus*). D'autre part, NOGUCHI a réussi à transmettre *Bartonella bacilliformis* de *Macacus rhesus* infecté, à *Macacus rhesus* sain par l'intermédiaire de *Dermacentor Andersoni*, à condition de prolonger les repas 5 à 6 jours sur les deux animaux.

De notre côté, nous avons tenté vainement la transmission des *Bartonella* au moyen de la puce (*Ctenocephalus felis*).

a) Frottis du tube digestif de 3 puces nourries pendant 2 jours sur une souris richement infectée (3 *Bartonella* par hématie) examen négatif.

b) Produit de broyage de puces nourries 2 jours sur une souris très infectée : inoculation négative à souris neuve (22 jours d'observation).

c) Produit de broyage de puces nourries 7 jours sur une souris très infectée : inoculation négative à souris neuve (15 jours d'observation).

d) Trois souris neuves, parasitées par de nombreuses puces nourries préalablement pendant 1-2 et 3 jours sur des souris infectées n'ont pas présenté de *Bartonella* après 10, 14 et 15 jours d'observation.

En résumé, même la simple transmission mécanique de *Bartonella Muris* par la puce (*Ctenocephalus-felis*) n'a pu être réussie.

Le court délai de 2 à 3 jours pendant lequel le sang de la souris est riche en parasites est peut-être la raison de l'échec de la transmission. Cependant, 1 goutte de sang diluée à 1/10.000, injectée dans le péritoine, suffit à infecter la souris. Il est plus logique de penser que les *Bartonella* sont détruites chez *Ctenocephalus-felis*.

Dans le but de comparer le virus à *Bartonella* de LWOFF et PROVOST (virus que nous appelons spontané pour indiquer qu'il provient de la souris normale), au virus obtenu après splénectomie (virus provoqué), nous avons procédé aux essais suivants :

A. — Après splénectomie chez 3 souris, les *Bartonella* ont été trouvées dans le sang, 1 fois dès le 1^{er} jour, 2 fois le 2^e jour

après l'opération. La guérison spontanée est survenue les 8^e, 10^e et 11^e jours.

L'infection est donc tout à fait comparable, comme incubation et comme durée, à celle obtenue par l'inoculation de virus spontané. Morphologiquement, il est impossible de différencier les *Bartonella* des deux virus : mêmes grêles bâtonnets, granulations accolées; petits cocci isolés ou réunis en chapelets; même infection progressive, avec à l'acmé présence de nombreux éléments libres dans le plasma.

B. — Quatre souris guéries d'une infection par virus spontané et splénectomisées par la suite, ont toutes présenté des *Bartonella* dans le sang :

Souris n° 1. — Guérie depuis 2 jours, pèse 18 gr. 50, le poids de la rate est de 0 gr. 50. Les *Bartonella* apparaissent le 2^e jour après l'intervention et augmentent progressivement, jusqu'au 6^e jour. Au 13^e jour, il ne persiste plus que quelques rares éléments granuleux à la périphérie des hématies, mais l'infection reprend alors avec présence de nombreuses *Bartonella* qui ne disparaissent que le 27^e jour.

PERARD a observé le même phénomène de rechute chez un chien splénectomisé, et porteur de *Bartonella canis*.

Souris n° 2. — Guérie depuis 3 jours. Splénomégalie; l'infection, normale, débute le 1^{er} jour, et se termine le 9^e jour après la splénectomie.

Souris n° 3. — Guérie depuis 11 jours. Splénomégalie, infection du 2^e au 11^e jour après l'intervention.

Souris n° 4. — Guérie depuis 15 jours, infection débutant le 1^{er} jour, dure jusqu'au 10^e jour.

L'infection aiguë expérimentale à *Bartonella*, ne provoque donc aucune immunité contre l'infection après splénectomie. Ni l'incubation, ni la durée de l'infection provoquée ne paraissent modifiées. Une souris guérie d'une infection expérimentale, se comporte exactement comme une souris neuve, après splénectomie.

Par contre, LWOFF et PROVOST ont constaté une immunité absolue pour le virus spontané, 7 et 13 jours après guérison consécutive à l'inoculation du même virus. Cette immunité temporaire, s'atténue vers le 20^e jour.

C. — Une souris guérie depuis 2 jours d'une infection après splénectomie, fait une infection débutant le 3^e jour après l'inoculation de virus spontané.

Le virus provoqué, ne produit donc pas d'immunité même transitoire, pour le virus spontané.

D. — a) Le virus provoqué est très difficilement inoculable.

Des essais d'infection ont été négatifs, avec la souris normale, la souris non splénectomisée et guérie d'une infection à virus spontané, et avec la souris splénectomisée et guérie.

De même une souris normale, inoculée avec du sang de rat splénectomisée, contenant de nombreuses *Bartonella*, est restée indemne.

b) Les souris normales, ayant reçu sans succès du virus provoqué, font une infection type à *Bartonella*, après splénectomie.

Conclusions

1° Les *Bartonella* isolées par LWOFF et PROVOST du sang d'une souris inoculée de *Schizotrypanum Cruzi*, sont très facilement transmissibles par injection intrapéritonéale, de souris à souris normales (virus spontané).

2° Des essais de transmission au moyen de puces (*Ctenocephalus-felis*) ont été négatifs.

3° Les *Bartonella* obtenues après splénectomie (virus provoqué), ne sont inoculables, ni à la souris normale, ni à la souris non splénectomisée et guérie d'une infection à virus spontané.

4° Les *Bartonella* des virus spontané et provoqué, paraissent identiques morphologiquement.

5° a) Une souris dans sa période d'immunité pour le virus spontané, contracte toujours une infection à *Bartonella*, après splénectomie.

b) Une souris splénectomisée guérie d'une infection à virus provoqué, ne possède aucune immunité vis-à-vis du virus spontané. L'inoculation péritonéale est positive immédiatement après la guérison de l'infection provoquée.

6° Nos essais paraissent montrer que l'infection spontanée de la souris normale, et l'infection provoquée par la splénectomie sont dues soit à deux espèces différentes de *Bartonella*, soit, ce qui est plus vraisemblable, à deux races de *Bartonella muris* différentes immunologiquement.

Laboratoire de Protistologie de l'Institut Pasteur.

Deux cas de bouton d'Alep observés à Damas,

Par ABDEL-KADER SABBAGH.

Quelqu'extraordinaire que le fait puisse paraître, aucune observation de bouton d'Alep n'a été publiée à Damas. Il est cependant fréquent de rencontrer des malades porteurs de bou-

ton ou de pustules soit au visage, soit aux membres et qui cliniquement sont des boutons d'Alep. Mais généralement diagnostiqués lupus ou syphilides, ces lésions cutanées ne sont envoyées pour diagnostic microscopique qu'après avoir reçu de nombreux traitements, ou quelquefois au déclin de leur évolution et, depuis dix ans que je suis chargé du Laboratoire de l'Hôpital Militaire « Henri de VERBIZIER » à Damas, il m'avait été impossible malgré de nombreux examens, de déceler la leishmaniose.

Convaincu de son existence dont les preuves étaient données par les caractères d'évolution et de cicatrisation, je priai des confrères en dermatologie de m'adresser tous les cas douteux.

Le 10 avril 1929, je recevais du Docteur MUNIB JABI un ménage porteur d'ulcérations suspectes dont les observations sont résumées ci-après :

Observation I. — S..., âgé de 40 ans, habitant du quartier de Chagour, n'a pas quitté Damas depuis 2 ans et demi.

Il est porteur de deux boutons, l'un sur la lèvre inférieure et le second, au niveau de la face dorsale du pied gauche.

La lésion de la lèvre est constituée par une papule assez volumineuse, ayant les dimensions d'une petite noisette, non ulcérée, actuellement recouverte de squames blanchâtres à son centre antérieurement ouvert.

Coloration de la périphérie rouge jambon : pas de réaction de la peau au delà des limites de la lésion.

Au contraire, la papule de la face dorsale du pied d'un diamètre de 2 à 3 cm. est ulcérée et les parties environnantes sont le siège de réactions inflammatoires et de lymphangite.

Observation II — F..., épouse du précédent, 35 ans, 3 boutons à 1 ou 2 cm. d'intervalle sur la face antérieure de l'avant-bras droit, non ulcérées mais recouvertes de squames et sans réaction lymphangitique de voisinage.

L'examen, après coloration, des frottis d'exsudat de ces boutons montra la présence sur chacun d'eux de *Leishmania Tropica* nombreuses.

*
* *

C'est la sixième fois depuis le début de l'année que l'examen microscopique permet d'identifier la nature de lésions cutanées à leishmania.

Le premier cas concernait un médecin français venu d'Alep et infecté dans cette ville. Examen après coloration et cultures avaient été positives. Mais il s'agissait, de même que dans 3 autres cas, d'une infection contractée à Alep et ne présentant, au point de vue qui nous occupe, aucune particularité intéressante.

Au contraire, les deux cas qui font l'objet de la relation actuelle, sont originaires de Damas puisque les malades n'ont pas quitté cette ville depuis deux ans et demi.

Or, le bouton d'Alep était jusqu'à maintenant rare à Damas ; puisque les diagnostics des praticiens de la ville étaient assez incertains.

Pour l'avenir, les relations de la capitale Syrienne avec des régions fortement contaminées, telle que la région d'Alep, devenant de plus en plus fréquentes, l'attention des médecins Damasains doit être attirée sur le danger d'extension que présente la leishmaniose.

Enfin, il est à remarquer que l'apparition des boutons chez nos malades a eu lieu au même moment à 2 ou 3 jours d'intervalle au mois de janvier.

Laboratoire de l'Hôpital militaire, Damas.

Nouveaux essais de préservation des bovidés contre les trypanosomes par le 309 Fourneau,

Par A. SICÉ et R. MALBRANT.

Au mois de janvier 1929, le Gouverneur Général de l'Afrique Equatoriale Française demandait à l'Institut Pasteur, de reprendre l'expérience de préservation des bœufs, contre l'infestation par trypanosomes, qu'avaient suivie LEDENTU et DAUDE (1), en 1926, sur un troupeau qui, cette fois encore, se rendait du Tchad à Bangui. Ses étapes et son itinéraire devaient être soumis à la surveillance de M. le Vétérinaire MALBRANT, qui avait la charge d'appliquer en cours de route les indications tracées par l'Institut Pasteur.

L'action préservatrice devait être recherchée avec deux produits différents : l'un le 270 F., sel sodique de l'acide acétyl-p. amino-oxyphénylarsénique ; l'autre le 309 F. (2) urée du méta-aminobenzoyl-paraméthyl-méta-aminobenzoyl-amino-naphtalène-trisulfonate de Na 4-6-8.

Une suite de contretemps ne permit pas à M. MALBRANT de

(1) LEDENTU et DAUDE, *Bulletin Société Pathologie Exotique*, n° 7, 1926, p. 614, 7 juillet 1926.

(2) ERNEST FOURNEAU, M. et Mme Jacques TREFOUEL et Jean VALLÉE. Recherches de chimiothérapie dans la série du 205 Bayer. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVIII, février 1924, p. 81.

recevoir le 270 F. en temps voulu et l'expérimentation se borna à l'application du seul produit 309.

Le troupeau d'expérience fut constitué à Melfi : comprenant vingt bœufs, âgés de 4 à 7 ans, tous indemnes de trypanosomiase, il quittait Melfi le 12 mars. Aucun animal n'avait alors reçu d'injections préventives, qui ne devaient être faites qu'aux abords immédiats de la première zone dangereuse.

Le 19 mars, à Korbol, alors que le troupeau allait aborder une région de gîtes à glossines, douze bœufs reçurent, non plus en injections intraveineuses, mais par la voie sous-cutanée, de 3 à 5 g. (dose variable suivant le poids de chaque animal) du produit 309, en solution aqueuse ; les huit autres bœufs furent réservés comme témoins.

Les injections provoquèrent, chez tous les sujets, d'abord, une réaction locale marquée, que caractérisait une zone étendue d'empâtement ; puis, quelques troubles généraux légers, diminution de l'appétit, de l'entrain, etc... Tout cela rentrait dans l'ordre 48 h. après.

Le troupeau, ainsi préparé, quittait Korbol, le 21 mars ; le 25 mars, quatre jours après, il traversait les gîtes, qui, jusqu'à Fort-Crampel et ses au-delà, allaient se succéder, plus ou moins importants. Rien ne fut changé aux conditions ordinaires de marche des animaux : les étapes se suivaient mi-diurnes, mi-nocturnes. Il importait de ne pas fausser l'expérience, en traversant de nuit, par exemple, des secteurs dangereux ; nous n'avions d'autre but, en effet, que celui de mettre en évidence l'action préservatrice du 309 F.

Dès le 13 avril, soit 19 jours après la première rencontre des bœufs avec les glossines et, 25 jours, après les premières injections de 309, quelques animaux présentaient des symptômes assez suspects et, à l'arrivée à Fort-Crampel, le 18 avril, les examens de sang permirent de mettre en évidence parmi les :

11 (1) bœufs injectés : Trypanosomés 3 (*Tr. cazalbouï*), soit : 27,3 o/o.

8 bœufs témoins : Trypanosomés 3 (*Tr. cazalbouï*), soit : 37,5 o/o.

Ces premières constatations nous incitèrent à admettre, que, moins d'un mois après les essais de préservation, les animaux en expérience, avaient pu, — pour certains d'entre eux — subir l'infestation, que nous pouvions fixer, approximativement, à notre prise de contact avec les glossines, aux alentours du

(1) Un des 12 bœufs injectés succombait à la piroplasmose, quelques jours avant l'arrivée à Crampel.

25 mars, c'est-à-dire 6 à 7 jours après la première injection de 309. Il s'était donc montré impuissant à arrêter l'évolution des trypanosomes, dès les premières piqûres des glossines infectées.

Nous poursuivîmes l'expérimentation : cinq bœufs, choisis parmi les injectés de Korbol, ne présentant, à aucun moment, de trypanosomes dans leur circulation, reçurent, le 18 avril, une deuxième injection sous-cutanée de 309 Fourneau, dans les limites de 3 à 5 g. par animal, dont le poids nous servait de guide.

Le troupeau reprit la route pour, cette fois, atteindre Bangui ; pendant le trajet, quatre bœufs succombaient, parmi lesquels trois avaient été reconnus porteurs de trypanosomes le 18 avril. Mais, en fait, deux décès seulement devaient être imputés à la trypanosomiase ; les deux autres incombant à la piroplasmose *Piroplasma bigeminum*, que confirmèrent les examens microscopiques. Ajoutons qu'un autre bœuf, atteint également de piroplasmose, fut vendu à Damara.

De sorte qu'à l'arrivée à Bangui, le troupeau, qui, au départ de Melfi, se composait de vingt têtes, n'en comptait plus que 14, se répartissant ainsi :

A. Bœufs ayant reçu une seule injection . . .	3	Trypanosomés à Crampel . .	1
B. Bœufs ayant reçu deux injections . . .	4	Trypanosomés à Crampel . .	0
C. Bœufs témoins. . .	7	Trypanosomés à Crampel . .	2

Dès l'arrivée à Bangui, le contrôle microscopique du sang des 14 bœufs fut effectué. Il montra dans le groupe :

A : aucune infestation nouvelle,

B : une infestation,

C : une infestation nouvelle.

Résumant ces observations, nous constatons que, du départ de Melfi à l'arrivée à Bangui, le troupeau de 20 bêtes a payé à la trypanosomiase le tribut suivant :

A. Bœufs ayant reçu une seule injection . . .	7	Trypanosomés : 3	= 42,8	0/0
B. Bœufs ayant reçu deux injections . . .	5	» 1	= 20	0/0
C. Bœufs témoins. . .	8	» 4	= 50	0/0

A 3 ans d'intervalle, expérimentant dans des conditions plus rigoureuses que LEDENTU et DAUDE, grâce à la présence de MAL-

BRANT, qui accompagne les animaux, dans toutes leurs étapes, nous arrivons à des résultats qui se superposent à ceux de nos prédécesseurs. Et l'hypothèse si réconfortante, qu'envisageaient LAIGRET et BLANCHARD (1), en 1925, ne se vérifie malheureusement pas.

Nous concluons qu'aux doses employées, variant de 5 à 7 cg. par kg. de poids vif, en injections sous-cutanées répétées, la première précédant de cinq à six jours la traversée des gîtes, le 309 n'a, chez les bovidés, aucun pouvoir protecteur.

Il n'est peut-être pas impossible que des doses plus fortes, qui seraient en quelque sorte des doses limites, si cette expression peut nous être permise, puissent conférer aux bovidés une protection efficace. Mais l'utilisation du produit dans de semblables conditions perdrait de son intérêt, du fait seul de son coût, qui majorerait lourdement le prix de revient des bœufs, amenés sur le marché de Bangui, à plus forte raison, de Brazzaville. Ajoutons, par surcroît, que de semblables applications pourraient ne pas demeurer toujours inoffensives (2) pour les animaux ainsi prémunis.

*Travail de l'Institut Pasteur
et du Service Zootechnique de l'A. E. F.*

A propos de la lutte contre la maladie du sommeil,

Par G. LEDENTU.

Dans la très intéressante conférence, riche de documents et de vues personnelles, qu'il a prononcée le 12 juin à la Société de Pathologie Exotique, mon excellent camarade JAMOR veut bien discuter la conception de la lutte antitrypanosomique que j'ai exposée dans un article publié par les *Annales de Médecine et de Pharmacie coloniales*.

Qu'il me permette d'abord de constater qu'aucune divergence de vue ne nous sépare en ce qui concerne l'action prophylactique de l'atoxyl. Il écrit « qu'aucun des médicaments connus et expérimentés jusqu'ici ne peut rivaliser avec l'atoxyl pour refroidir momentanément un foyer ». Je m'étais borné à dire

(1) LAIGRET et BLANCHARD, *Bull. Soc. Path. Ex.*, 13 mai 1925. Premiers essais du produit 309 dans quelques trypanosomiasés expérimentales, pp. 410-420.

(2) LEDENTU, *Bulletin Soc. Path. Ex.*, 13 octobre 1926. Note complémentaire sur l'action curative du 309 F. dans la trypanosomiasé bovine, p. 692.

que « la méthode des six injections d'atoxyl remplissait son but de façon satisfaisante et qu'on lui devait la disparition ou la régression de foyers importants ».

Disparition momentanée eut été une expression plus exacte et je m'empresse, puisque cette omission a pu créer une équivoque, de mettre les points sur les i. Toutes les réserves que comporte cet adjectif sont d'ailleurs implicitement contenues dans l'article même des *Annales*, car il est bien évident que si j'avais mis dans la méthode en usage une confiance enthousiaste et des espoirs sans bornes je n'aurais pas proposé de la modifier.

Les chiffres que réclame JAMOT ont été présentés par VAUCEL et moi à la séance de la Société de Pathologie Exotique du 8 juin 1927, dans une communication sur la répartition de la maladie du sommeil en A. E. F.

Pour brillants qu'ils nous aient parus à cette époque ils pâlissent aujourd'hui auprès des résultats obtenus par LE ROUZIC dans la Subdivision de Yaounde.

Le processus par lequel « un médicament qui est impuissant à guérir plus de la moitié des malades a réussi à faire disparaître un foyer important de maladie » s'est donc manifesté au Cameroun aussi bien qu'en Oubangui-Chari. JAMOT est d'ailleurs trop averti de l'épidémiologie de la maladie du Sommeil pour ne pas faire la part des multiples influences connues et surtout inconnues, qui peuvent intervenir dans la régression d'un foyer et pour se demander longtemps en quoi consiste ce mystérieux processus. Pour exprimer dans les meilleurs termes ce que l'on en peut dire je n'ai qu'à citer JAMOT lui-même : C'est « que son pouvoir stérilisant (de l'atoxyl) sur la circulation est supérieur à celui de la tryparsamide, et qu'aucun autre produit ne l'égale pour remonter l'état général des sommeilleux, pour remettre d'aplomb les populations qui perdent pied et, en définitive, pour refroidir et maîtriser momentanément les foyers les plus virulents ».

Quant au fait que l'atoxyl ne guérit qu'un certain nombre de malades c'est une autre question et toute l'œuvre que JAMOT édifie depuis dix ans est là pour nous rappeler la distinction essentielle qu'il convient d'établir entre le blanchiment et la guérison. Un foyer où le nombre des porteurs de germes diminue, où, par voie de conséquence, le chiffre de contaminations nouvelles tend vers quelques dixièmes pour cent, peut être considéré comme éteint, provisoirement bien entendu ; cela n'implique nullement qu'une partie des malades n'évoluent pas silencieusement en seconde période, en l'absence de toute rechute sanguine. Le feu continue de couvrir sous la cendre je

ne l'ignore pas, et c'est précisément pour tâcher d'éviter les réveils d'incendie qu'il me paraît indiqué de rechercher les tisons mal éteints en dépistant par la ponction lombaire les malades non guéris.

Mais, dit JAMOR, cette intervention peut ne pas être inoffensive en première période; elle est, en tout cas, certainement inutile pour la mise en œuvre et pour le contrôle du traitement.

La crainte de l'infestation du liquide céphalo-rachidien par le sang du malade au cours d'un incident de ponction lombaire ne peut actuellement se soutenir ou se combattre que par des hypothèses. En fait, nous ignorons tout de la biologie du trypanosome ainsi que le prouvent l'échec des essais de culture sur les milieux les plus variés (liquide céphalo-rachidien compris) ou, plus simplement, les tentatives parfois infructueuses d'inoculation à des animaux ordinairement sensibles. Nous ne savons pas s'il lui suffit d'avoir franchi la barrière méningée pour pulluler à son aise dans le liquide ou si de lentes modifications tissulaires, liquidiennes, voire parasitaires ne sont pas la condition nécessaire de l'infestation nerveuse. La longue résistance qu'oppose cette fameuse barrière laisse supposer qu'elle dispose de moyens de défense énergiques.

Peut-être la ponction lombaire pratiquée chez les syphilitiques amène-t-elle aussi, de temps à autre, quelques tréponèmes au contact du liquide céphalo-rachidien. On n'a jamais pensé cependant à se priver des renseignements qu'elle donne dans la crainte de faire du malade un paralytique général.

La ponction lombaire est inutile pour l'institution du traitement, pense JAMOR, qui administre atoxyl et tryparsamide successivement et systématiquement selon une formule où la seule variable est la dose, fixée par le Médecin, selon l'état général du sujet au moment du dépistage. Cette façon de faire est assurément commode en brousse, elle y est même la seule applicable, mais elle ne tient aucun compte des indications thérapeutiques.

A un malade en seconde période il faut de la tryparsamide immédiatement et cela de façon d'autant plus impérative qu'il ne présente aucun signe clinique d'atteinte du névraxe. La tryparsamide, comme d'ailleurs l'atoxyl à la première période, agit avec d'autant plus d'efficacité qu'elle est appliquée plus près du début de l'affection.

C'est au moins perdre du temps que de donner de l'atoxyl à de tels malades; c'est aussi, dans bien des cas, diminuer leurs chances de guérison car si « ce médicament bien manié est inoffensif » pour les malades l'expérience a prouvé jadis qu'il

l'était trop souvent aussi pour les parasites du liquide céphalo-rachidien.

Quant au fait que 30 o/o des malades en première période soignés à l'atoxyl évoluent vers la seconde, il ne met vraiment « le médecin dans l'obligation de *soigner tous ses malades avec de la tryparsamide* » que si ce médecin est privé des renseignements que donne la ponction lombaire. Les sujets guéris et reconnus tels par rachicentèse, *c'est-à-dire 70 o/o des malades*, pourraient s'en passer. Economie de temps, économie de médicaments, peut-être même satisfaction des patients, car je me demande si la majorité d'entre eux n'accepterait pas volontiers cette petite intervention pour courir la chance d'être libérés d'interminables séries de piqûres plus ou moins douloureuses.

Inutile, la ponction lombaire, pour le contrôle du traitement ? Non, elle en est au contraire la pierre de touche indispensable car les autres moyens de contrôle sont par trop insuffisants et bien souvent trompeurs.

Il est courant de constater la coexistence d'un liquide céphalo-rachidien altéré et d'un sang stérile. L'état général peut fournir une indication, c'est certain, mais beaucoup trop imprécise et trop fallacieuse pour qu'on puisse se fier uniquement à elle. Sans vouloir faire état ici de quelques cas que j'ai relatés avec VAUCEL dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, où un état général excellent s'accompagnait d'une forte réaction méningée, nombreux sont ceux où la lésion n'était pas éteinte en dépit d'une bonne apparence : malades améliorés mais non guéris. On fera une erreur si on considère comme guéri, parce qu'il est abondamment pourvu de graisse et de muscles et que son sang est stérile, tel beau gaillard qui cependant évolue insidieusement en seconde période; on en commettra une autre si on tient la trypanosomiasse pour responsable de l'amaigrissement de tel autre sujet atteint ou convalescent d'une maladie intercurrente dont il négligera de parler.

Il y a plus. La trypanosomiasse, comme toute autre maladie, ne peut s'accommoder d'un traitement standardisé. Il faut tenir compte du malade. Telle dose utile pour l'un est insuffisante pour l'autre et l'incertitude où l'on se trouvera sans doute toujours sur la dose totale efficace met ce point en pleine lumière. On a recommandé par exemple, si mes souvenirs sont exacts, d'injecter une centaine de grammes de tryparsamide avant de considérer la guérison comme acquise; j'ai pour ma part suivi des deuxième périodes traitées par LAIGRET avec des doses quatre fois moindres qui, près de trois ans plus tard, conservaient un liquide céphalo-rachidien normal.

Entre les doses insuffisantes et les doses excessives il y a un juste milieu, mais cette dose utile varie avec chaque malade. Pour découvrir le moment où elle a été atteinte et où l'on croit pouvoir suspendre le traitement sans danger, il n'y a pas d'autre moyen que la ponction lombaire. Nous avons posé longuement ailleurs, VAUCEL et moi (*Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1927), l'importance que nous attachons à l'efficacité du traitement d'attaque.

Je n'y reviens pas pour ne pas allonger cette note outre mesure.

Moyen de diagnostic et moyen de contrôle, la ponction lombaire est indispensable : on ne se rend bien compte du chemin parcouru et on ne peut prévoir, dans la mesure du possible, que si l'on connaît de façon précise le point d'où l'on est parti et le point où l'on se trouve.

Cette conception du traitement de la maladie du sommeil est inapplicable en brousse avec des équipes volantes, j'en tombe entièrement d'accord, et c'est pourquoi j'ai proposé de réunir les malades, pour la durée des soins, dans des centres spécialisés.

Mais, objecte JAMOT, « LEDENTU ne nous dis pas comment et par qui sera fait le dépistage ». Je croyais pourtant m'être expliqué là-dessus avec netteté de la façon suivante : « Cette organisation (du Centre de traitement) suppose une ou plusieurs équipes de dépistage telles qu'elles existent actuellement, ayant à leur tête soit un Médecin ou un Hygiéniste-Adjoint (1) soit, à défaut, un infirmier européen consciencieux et possédant la compétence nécessaire » et plus loin : « le nombre des équipes de prophylaxie alimentant ce centre doit être variable. Il dépend essentiellement de l'étendue du Secteur qu'une équipe peut visiter annuellement dans sa totalité, le contrôle thérapeutique et l'action prophylactique faisant de ce principe une obligation absolue ». Ces quelques lignes prouvent bien que je ne méconnaissais nullement l'importance du dépistage et le soin qu'il convient d'y apporter. Un médecin sera toujours utile à la tête d'une équipe, très utile même mais non indispensable. Il faut compter en effet à la colonie avec la pénurie du personnel médical, et entre les deux tâches qui incombent au médecin : dépistage et traitement c'est, à mon avis, dans la seconde qu'il peut utiliser au mieux ses connaissances. Le dépistage en brousse est à la

(1) On donne le titre d'hygiéniste-adjoint en A. E. F. à des docteurs en médecine étrangers ne possédant pas le diplôme d'Etat français.

portée d'un bon infirmier spécialement instruit comme sont ceux des Secteurs.

JAMOT se trouve d'ailleurs lui-même dans l'obligation d'accorder à ses agents sanitaires européens des initiatives d'importance au moins égale puisqu'il les autorise à décider, dans de certaines limites, de l'augmentation, de la diminution ou de la cessation du traitement.

Le dépistage consiste à reconnaître les ganglions, à les ponctionner et à centrifuger le sang du suspect qui, sur l'indication du Chef de village « dort un peu ou dort beaucoup ». Dans les cas faciles, qui sont heureusement la majorité, un auxiliaire expérimenté s'acquittera de cette besogne aussi bien qu'un médecin, mais dans les cas difficiles le médecin le plus averti est susceptible de passer, tout comme l'infirmier, à côté du diagnostic. J'ai publié ici même, avec VAUCEL, à propos de la formol-gélification dans la trypanosomiase, un cas qui fut une trouvaille de Laboratoire. Je viens d'en observer à Libreville un autre tout récent dans une première période *dépourvue de toute réaction ganglionnaire*.

S'il y a peu vraisemblablement de ces premières périodes anormales, combien par contre de secondes périodes où les ganglions ont disparu, où la centrifugation est négative et où le malade ne ressent encore ou ne veut avouer aucun trouble ? De tels malades, même si leur état général ou leur facies les rendent cliniquement suspects, échappent aux équipes actuelles.

Au contraire le fonctionnement des centres de traitement prévoit ceci que je demande la permission de citer encore pour bien montrer l'intérêt que j'attache à cette question du dépistage :

« L'équipe de dépistage, après visite de toute la population, « évacue sur le centre de traitement les individus reconnus « trypanosomés par ponction ganglionnaire ou centrifugation, « et tous les sujets cliniquement suspects, chez qui ces examens « sont restés négatifs.

« Au centre de traitement, le médecin peut s'aider dans le cas « douteux d'examens de Laboratoire, qui lui apporteront les « éléments de présomption : formol-gélification par exemple. « Les individus chez qui des réactions positives viennent étayer « les soupçons cliniques sont gardés quelque temps en observation et soumis à des examens périodiques ».

L'objection qu'un moins grand nombre de malades échapperait au médecin est fondée, mais seulement en partie. La réussite d'une tournée dépend, pour beaucoup, de l'aide que lui apporte l'administration et je garde le souvenir de quelques

rapports où des camarades livrés à leurs seules forces constataient amèrement le maigre résultat de leurs efforts. C'est moins une question de prestige ou d'autorité morale qu'une affaire de coercition. JAMOT est encore plus convaincu que moi puisqu'il est partisan, si j'ai bonne mémoire, de doter les médecins de la prophylaxie de pouvoirs disciplinaires.

Pour conclure j'ai souhaité, par la méthode que mon camarade JAMOT me fait le plaisir de discuter avec sa grande compétence, serrer de plus près le problème de la lutte contre la maladie du sommeil, substituer une action prophylactique et thérapeutique éclairée par le Laboratoire à une méthode clinique moins bien informée, en deux mots faire œuvre médicale plus précise.

Quels que soient la méthode et les moyens mis en œuvre je forme de tout cœur avec JAMOT le vœu que soit atteint notre but commun, que le pourcentage des guérisons augmente et que nous réussissions à faire disparaître en quelques années le fléau qui ravage l'Afrique tropicale.

**Sur une méthode pour délimiter l'étendue
des splénomégalias et enregistrer d'une façon précise
leurs oscillations ultérieures,**

Par FROILANO DE MELLO.

Au cours de nos études sur l'action spléno-réductrice de la plasmoquine nous nous trouvions en face d'un problème assez intéressant : comment marquer avec précision l'étendue d'une splénomégalie, à quels points de repère nous rapporter pour suivre avec exactitude les oscillations de volume des rates soumises à l'influence d'une médication spléno-réductrice ?

Les éléments puisés dans les livres généraux de séméiologie ne donnent que des indications vagues et imprécises. Les malarialogues qui ont eu à envisager si souvent ce problème, lors de la recherche de l'indice splénique, n'ont pas, non plus, uniformisé leurs méthodes : quelques-uns ne s'intéressent aucunement au degré de la splénomégalie et ne prennent pour cet indice que le chiffre total des hypertrophies spléniques ; d'autres divisent les rates en plusieurs classes, extrêmement variables. Chaque auteur, chaque mesure.

Au 4^e Congrès de la *Far Eastern Association of Tropical Medicine*, réuni à Java en 1921, ce point fut discuté et on reconnut qu'il n'y avait pas, pour le moment, aucune méthode satis-

factoire et qu'il serait à souhaiter que l'on indiquât une méthode qui pût servir en quelque sorte d'étalon international. Ce fut CHRISTOPHERS qui prit à sa charge l'étude de ce problème et bien que sa méthode remplisse pleinement le but de dresser une carte splénique pour une agglomération malarienne, elle ne suffit pas à l'objectif que nous avons en vue, comme celui de préparer une carte individuelle où nous puissions marquer avec précision l'étendue de la splénomégalie et son évolution ultérieure. En effet, les points de repère utilisés par CHRISTOPHERS sont le mamelon et l'ombilic, deux points cutanés et, pour cela même, non fixes, comme il est reconnu en Anthropologie (Paul GODIN, *Recherches anthropométriques sur la croissance des diverses parties du corps*, 1903, pp. 53, 85, 86). Et, comme le disent très bien AUBERTIN et KINDBERG (*Nouv. Trait. de Méd. de Roger, Widal, Teissier*, vol. IX) pour résoudre le problème qui nous intéresse « le mieux est de faire un schéma, soit de grandeur naturelle, soit réduit sur un schéma de l'abdomen aux points de repère précis ».

C'est ce que nous avons fait. A d'autres de dire si nous avons réussi.

Technique employée. — Les principes fondamentaux qui nous guidèrent sont :

a) le degré de la splénomégalie est donné par la projection dans l'abdomen de la partie de la rate qui surpasse le rebord costal ;

b) une carte individuelle prenant pour points de repère des points fixes et immuables, comme ceux situés sur le squelette, constituerait pour cet individu une carte permanente sur laquelle, pendant la durée de l'expérience ne dépassant pas 6 mois et sauf une maladie intercurrente qui pût altérer ces rapports, nous pourrions par un quadrillage convenable dessiner la perspective de l'aire abdominale et marquer cette partie de la rate, qui s'y projecte à cause de son hypertrophie.

Voici la technique employée :

A. La rate hypertrophiée, dûment délimitée par la palpation, est dessinée sur la paroi abdominale à l'aide d'un crayon dermatographique ou d'un simple tampon d'ouate imbibé dans l'encre. Le malade est couché sur le dos, afin d'éviter que la ptose de l'organe hypertrophié le fasse descendre dans l'abdomen plus qu'il l'est en réalité.

B. Prendre une feuille de papier assez large pour qu'elle puisse comporter les dimensions du tronc et de l'abdomen pour une carte en grandeur naturelle et y dessiner un croquis marquant les points fixes suivants et les distances respectives :

1. Base de l'appendice xyphoïde.
2. Symphise pubique.
3. Épines iliaques antéro-supérieures sur la ligne bi-iliaque, croisant, évidemment, à angle droit, la ligne médiane xypho-pubique.
4. Dessiner le rebord costal gauche en prenant pour points de repère les suivants :

a) marquer le milieu de la concavité supérieure de la fourche du sternum et la distance de ce point à la base de l'appendice xyphoïde ;

b) dessiner sur l'hémitronc gauche une ligne horizontale qui, issue du point supra, ou soit, de la fourche sternale, croise à angle droit la ligne médiane et sur différents points de cette ligne faire descendre des lignes parallèles à la ligne médiane, marquant leurs distances respectives jusqu'au rebord costal.

N. B. Il faut remarquer que, quelquefois, chez les enfants à poitrine étroite et abdomen élargi, la limite externe du rebord costal, transférable pour le croquis, n'intersecte pas de ligne thoracique ni de point de repère fixe. Nous cherchons alors à remédier à cet inconvénient de la façon suivante :

I. Le malade couché, comme dans tout le cours de cette exploration, tient le bras gauche appuyé contre le tronc.

II. De l'extrémité externe de la clavicule on fait descendre, au moyen d'une règle, placée au niveau de la surface antérieure du tronc, une ligne parallèle à la ligne médiane, qui, à cause de la mobilité de ce point, est transférée pour le croquis dans la situation telle qu'elle est occupée lors de cet examen, en marquant sur la ligne horizontale passant par la fourche sternale la distance comprise entre l'extrémité supérieure de la ligne médiane (angle droit à l'extrémité supérieure de la ligne médiane au niveau de la concavité supérieure de la fourche sternale) et cette règle qui est maintenue en position par un aide. On marque alors la distance qui sépare cette règle du point le plus externe du rebord costal qui se trouve ainsi projeté d'une façon aussi précise que possible.

Dessinée ainsi, la projection de l'espace abdominal représente une carte topographique permanente, de dimensions naturelles, où l'on pourra suivre ultérieurement les modifications de la rate, en la dessinant de nouveau lors de chaque examen et en fixant les limites sur ce croquis au moyen d'un quadrillage.

C. Diviser maintenant l'espace abdominal par un quadrillage constitué par des lignes parallèles, écartées de 2 cm., les unes longitudinales, parallèles à la ligne blanche, les autres, parallèles à la ligne unissant la symphyse pubique à l'épine iliaque

antéro-supérieure gauche ou ligne *pubo-iliaque gauche*. Ces lignes, je les désigne par une notation conventionnelle que voici :

a) les lignes longitudinales parallèles à la ligne blanche sont marquées à la numération romaine, la ligne médiane étant O, les lignes à gauche I, II, III, etc., les lignes à droite étant I, II, III, etc. ;

b) les lignes parallèles à la ligne pubo-iliaque sont marquées par des chiffres vulgaires, la ligne pubo-iliaque étant la première, 1, et les autres 2, 3, 4, 5, etc. ;

c) lors de la fixation des limites, j'adopte la formule suivante : le numérateur se rapporte aux lignes longitudinales (chiffres romains), le dénominateur aux lignes obliques (chiffres vulgaires), les fractions étant exprimées par la méthode décimale. Les chiffres $\frac{III}{9,5}$; $\frac{II,6}{9}$; $\frac{II,6}{8}$; $\frac{II,9}{7}$; $\frac{IV}{6}$; $\frac{V}{5,5}$; $\frac{V,6}{6}$ donnent précisément les points d'intersection du bord inférieur de la rate, déjà dessiné sur l'abdomen, avec les lignes du quadrillage.

Lors des examens ultérieurs il n'y aura donc plus besoin de préparer de nouveau la carte abdominale. Il suffit de dessiner le contour de la rate et les lignes du quadrillage pour marquer les mesures respectives sur le croquis individuel que l'on a préparé auparavant.

De tels croquis sont les meilleurs indicateurs des différences de volume des hypertrophies spléniques.

Volumineux fibrome périostique intrathoracique et tuberculose pulmonaire concomitante,

Par MM. JOYEUX, TRAN-DINH-QUE et PHAM-QUANG-ANH.

LE-THI-SANH, commerçante, âgée de 40 ans, de Hué (Annam) entre au Lazaret le 1^{er} janvier 1929 avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire. Dans les antécédents héréditaires et collatéraux, rien d'intéressant à signaler. Antécédents personnels négatifs jusqu'à il y a environ un an et demi. A ce moment apparaissent de l'anémie, de l'asthénie, de la dysménorrhée, de la toux avec crachats teintés de sang, des sueurs nocturnes qui la déterminent cinq ou six mois après à entrer une première fois à l'hôpital (mars 1928). A plusieurs reprises le bacille de Koch est décelé dans les crachats, de plus on trouve des amibes et des flagellés dans ses selles. Sa courbe de température est nor-

male, interrompue cependant à de rares intervalles par des clochers thermiques de courte durée. Après traitement elle sort de l'hôpital en fin novembre 1928 pour y revenir le 1^{er} janvier 1929.

A ce moment son *état général* est peu satisfaisant : aspect extérieur d'un phthisique arrivé à un degré avancé de sa maladie ; poids : 29 kg. ; température rectale 37°1 ; pouls 100, bien frappé. La malade tousse beaucoup, surtout pendant la nuit ; expectoration abondante, muco-purulente, épaisse, sans traces de sang ; légère dyspnée, pas de point de côté ni de signes de compression intrathoracique, sueurs profuses nocturnes ; légère insomnie.

Examen des poumons. — Poumon droit : A la percussion, en arrière, matité franche dans toute la moitié supérieure qui contraste nettement avec la sonorité normale de la moitié inférieure ; ligne de démarcation entre ces deux zones nette et légèrement convexe vers le bas. En avant, on retrouve cette matité qui s'estompe au fur et à mesure que l'on descend, puis, sans zone de sonorité intercalaire, on tombe sur la matité hépatique. A la palpation, les vibrations sont faibles en haut et normales en bas. L'auscultation de la zone supérieure permet de constater l'inexistence presque complète de la respiration et l'absence de craquements à la toux ; à la zone inférieure la respiration paraît normale.

Poumon gauche : Submatité au sommet avec respiration très soufflante et quelques gargouillements ; à la base, râles sous-crépitants disséminés.

Cœur : rien à signaler, à part une certaine tachycardie (100).

Foie : non douloureux dépassant de deux travers de doigt le rebord costal.

Rate percutable sur cinq travers de doigt.

Tube digestif : inappétence et selles pâteuses.

Cedème mou aux deux pieds.

L'examen radioscopique pratiqué, le 5 janvier, décèle les cavernes au sommet gauche ; aspect pommelé de tout le reste du poumon et nombreux ganglions hilaires, sinus obscur. Du côté droit, on est frappé par une opacité uniformément noire occupant la moitié supérieure de l'hémithorax qui épouse en haut la forme du dôme thoracique, et est limitée en bas par un contour arrondi, bien régulier, à concavité supérieure et comme « tracé au compas ». Une zone claire la sépare du foie. Le sinus est libre, mais le diaphragme est immobilisé de ce côté en position horizontale. Foie gros ; cœur hypertrophié ; image floue de l'aorte.

La radiographie n'a malheureusement pas été faite.

Examens de laboratoire.

Numération globulaire	Globules rouges . .	3.140.000	
	Globules blancs . .	5.000	
	Hémoglobine . .	55	0/0
	Poly-neutro . . .	82	
Formule leucocytaire	Poly-baso . . .	0	
	Poly-éosino . . .	1	
	Grands mono. . .	6	
	Lympho . . .	11	
	B K positif		
	Champignons . .		
	Spirochètes . . .		négatif
	Cellules cancéreuses.		

B. W. positif (Le laboratoire n'a pas fait le Weinberg). Urines légèrement albumineuses.

Une ponction exploratrice, pratiquée à l'aide d'une aiguille à ponction lombaire, reste blanche : pas de sang, pas de pus, pas de liquide eau de roche. La pénétration est facile sur 3 ou 4 cm. mais bientôt on bute contre une masse dure que l'aiguille pénètre difficilement.

La malade se cachectise de plus en plus, perd du poids et après avoir fait quelques poussées de fièvre hectique, succombe le 29 janvier.

Autopsie (30 janvier 1929). — Le plastron thoracique enlevé, on voit du côté droit une tumeur sphérique, à contour régulier, de la dimension d'une tête de fœtus à terme, à paroi lisse, nettement séparée du poumon qui est refoulé en bas contre le diaphragme et le foie. La face antérieure de la tumeur ne présente pas d'adhérences, mais la face postérieure présente une surface d'attache très solide, pédiculée sur les extrémités postérieures des 3 premières côtes et sur la partie externe des corps vertébraux des 1^{re} et 2^e dorsales, ainsi que sur le disque intervertébral correspondant. Les os sont sains et intacts. A la coupe, la tumeur résiste sous le bistouri et présente partout une couleur jaunâtre avec des stries blanchâtres en divers sens ; pas de flaque hémorragiques, ni de cavités kystiques, pas de suc à la pression, ni au raclage. Il n'y a aucune adhérence avec le poumon sous-jacent qui est affaissé sur lui-même et réduit à l'état de moignon paraissant très congestionné et ne flottant pas.

A gauche : au sommet, nombreuses cavernes de diverses dimensions et remplies de pus. Infiltration de tout le reste du poumon et adhérences à la face postérieure ; pas de liquide pleural.

Le cœur est simplement hypertrophié, de même que le foie et la rate, sans autres constatations macroscopiques intéressantes. Léger épanchement dans la cavité péritonéale. Les reins sont légèrement augmentés de volume ; lésions de néphrite banale à la coupe. Les appareils digestif et génital sont normaux.

L'examen anatomo-pathologique d'un fragment de la tumeur intrathoracique révèle qu'il s'agit d'un *fibrome pur*. Il s'agit donc d'un *volumineux fibrome périostique de la colonne vertébrale* développé dans la loge pulmonaire droite.

*
* *

Ce genre de fibrome périostique de la colonne vertébrale est bien connu depuis les travaux de VIRCHOW et de CRUVEILHIER, mais cette observation est intéressante à plusieurs points de vue :

1° La coexistence d'une tuberculose pulmonaire avec cette tumeur est curieuse, non pas tant au point de vue de la relation étiologique qui n'existe certainement pas entre les deux affections, que par la complexité des symptômes due à cette concomitance. D'autre part, il est intéressant de remarquer à l'autopsie que ce fibrome a donné les résultats mécaniques d'un pneumothorax ; en effet, le poumon rétracté en moignon n'était que congestionné alors que le poumon droit contenait de nombreuses cavernes.

2° L'établissement ferme du diagnostic précis n'était guère possible avant l'examen anatomopathologique. La tuberculose pulmonaire était indubitable, mais il fallait expliquer cette matité franche de la moitié supérieure du poumon droit avec limite inférieure très nette que la radioscopie décelait comme une opacité uniformément noire, occupant la moitié supérieure de l'hémithorax et limitée en bas par un contour arrondi, bien régulier, comme « tracé au compas » à concavité supérieure. On pensa soit à un kyste hydatique, soit à une tumeur.

L'opinion de BECLÈRE au sujet du diagnostic radioscopique du kyste hydatique est impressionnante : son opacité est, dit-il, « très nettement limitée par un contour arrondi à convexité inférieure, aussi régulier et aussi précis que s'il avait été tracé au compas... Un tel aspect est vraiment pathognomonique et je porte sans hésiter le diagnostic de kyste hydatique du poumon... Les néoplasmes ont une opacité moins franche et à contours moins nets ». Mais le kyste hydatique siège généralement à la base du poumon droit et ici il n'y avait ni hémoptysie, ni dyspnée, ni éosinophilie ; de plus il est très rare en Indochine

chez les indigènes. C'est pourquoi, on se décida malgré tout à pratiquer une ponction exploratrice qui écarta ce diagnostic.

Il restait donc l'hypothèse de la tumeur. « Les néoplasmes ont une opacité moins franche et à contours moins nets », dit BECLÈRE, mais RIBADEAU-DUMAS enseigne que « il peut arriver que la limite du cancer soit assez régulière pour donner une ombre sphérique ou en segment de sphère, tranchant nettement sur la clarté du poumon ... cette ombre rappelle celle du kyste hydatique et l'on pourrait affirmer un diagnostic de kyste alors qu'il s'agit d'une tumeur maligne » (*Séméiologie du cancer primitif. Nouveau Traité de Médecine*, fasc. XI, p. 591).

L'autopsie et surtout l'examen histopathologique ont donné la solution exacte de ce problème clinique.

Il est à remarquer que chez cette malade, dont un poumon est complètement affaissé par la tumeur et dont l'autre est farci de cavernes ou d'autres lésions tuberculeuses, la dyspnée ne fut pas très accusée et que, jusqu'à sa mort, elle ne s'en plaignit jamais.

Institut Pasteur de Hanoi. Hôpital et laboratoire de Hué.

Mémoires

Etudes sur la fièvre jaune,

Par F. CAZANOVE.

ANALYSE DES URINES ET PRONOSTIC DANS LA FIÈVRE JAUNE

KERMORGANT, dans son travail sur l'épidémie de fièvre jaune survenue au Sénégal en 1900 (*Annales d'Hygiène et de Médecine Coloniales*, 1901, p. 325) nous donne le résumé des observations faites par BIRARD. Elles sont les suivantes en ce qui concerne les cas terminés par la guérison :

« Fièvre jaune normale se terminant par la guérison en « moins de 8 jours : à la fin de la maladie, presque toujours, « présence de pigments biliaires pendant plusieurs jours. »

« Fièvre jaune avec complications diverses durant plus de « 8 jours mais se terminant par la guérison : les urines d'aspect « légèrement trouble au début, s'éclaircissent lorsque les pig- « ments biliaires apparaissent... presque toujours, présence de « pigments biliaires vers la fin de la maladie, diminution alors « de l'albumine. »

De son côté, PICHAT, dans sa communication à l'Académie de Médecine (*Bulletin de l'Académie de Médecine* n° 12, séance du 27 Mars 1929, p. 445) écrit :

« S'ils (les pigments biliaires) apparaissent en quantité nota- « ble au 5^e jour de la maladie, c'est un présage quasi-certain de « guérison... l'albumine vraie se maintient pendant 3 à 30 « jours, tombe à quelques centigrammes et disparaît... les chlo- « rures remontent très lentement. »

*
* *

Nous voudrions aujourd'hui préciser et compléter ces constatations par la présentation de quelques observations cliniques (1).

(1) Le nombre de cas de fièvre jaune observés en 1927 à l'hôpital de Dakar nous permet de publier chaque fois des observations nouvelles, en ce sens qu'elles n'ont pas été utilisées dans nos précédents articles.

Ces observations ne visent que des cas de guérison ; toutefois pour avoir une bonne base de comparaison, nous rapportons ci-dessous un cas ordinaire de fièvre jaune terminé par le décès :

Obs. 1. — A... S..., N'Ch..., marocain, 27 ans. A Dakar, depuis octobre 1927.

Début de la maladie le 4 décembre 1927 : courbature générale ; fièvre ; frissons ; céphalalgie ; insomnie sans agitation ; premier vomissement bilieux le 5 décembre.

Entré le 7 décembre à l'hôpital dans la soirée. Céphalalgie légère ; faciès normal sans injection conjonctivale ; langue très blanche ; T. soir : 40°, pouls : 74 régulier, bien frappé, paraissant même un peu tendu ; urines claires et abondantes.

8 décembre : a un peu dormi cette nuit ; T. matin 40°4, soir 40°4 ; pouls bon ; pas d'hématozoaires ; urines claires et abondantes : albumine : 0,15 ; pigments biliaires : légère présence ; chlorure : 6 g. 50.

9 décembre : a un peu dormi cette nuit, mais toutefois un peu d'agitation ; ne se plaint de rien ; nausées après absorption de limonade, sans vomissements ; langue blanche, mais humide. T. matin 40°4, pouls : 80. T. soir, 40°7. Urines abondantes mais moins claires qu'hier : albumine : 5 g. ; pigments biliaires : absence ; chlorures : absence.

10 décembre : a un peu reposé cette nuit, mais mauvais état ce matin ; a eu au cours de la nuit deux vomissements noirs typiques marc de café assez abondants ; chute brusque de la température à 37°8 ; sensation de bien-être ; ictère conjonctival net ; hoquet accompagné d'épigastralgie ; angoisse épigastrique ; anurie depuis hier soir, la sonde retire environ 250 g. d'urine très trouble ; albumine : 8 g., pigments biliaires : absence, chlorures : 0,20.

T. soir 39°7 ; embarras de la parole.

11 décembre : plusieurs vomissements noirs hier dans la journée et deux dans la nuit ; insomnie complète ; état général de plus en plus mauvais ; hoquet de plus en plus intense ; embarras de la parole plus prononcé ; abattement ; anurie ; décès.

Progression brusque de l'albumine ; diminution et suppression des chlorures ; absence de pigments biliaires ; décès survenant au moment du niveau le plus élevé de l'albumine, tels sont les symptômes urinaires qui caractérisent de tels cas, communément observés.

*
* *

Nous rapportons maintenant nos observations de guérison en les faisant suivre, suivant le système adopté dans notre travail sur la fièvre jaune des enfants, des réflexions écrites soit au jour le jour, soit à la fin de l'observation.

Obs. 2. — Mme B..., 34 ans, provenant de Ouakam,

31 mai 1927 : frisson initial à 9 h. ; céphalée ; rachialgie ; faciès vul-

tueux ; T. 39°7 ; entrée à l'hôpital à 21 h. faciès vultueux : céphalalgie sus-orbitaire ; lumbalgie violente ; légère agitation. T. 38°6 ; ni hématozoaires, ni spirilles, formule leucocytaire : poly : 96,5 ; lympho : 1,5 ; grands mono : 1,5 ; m. mono : 0,5.

1^{er} juin : faciès toujours vultueux, puis injection des conjonctives ; disparition de l'agitation ; diminution de la lumbalgie ; persistance de la céphalée.

(Le mari de la malade entré avec elle à l'hôpital meurt dans la matinée de fièvre jaune, confirmée par l'autopsie). T. 38°6-40°.

A 9 h., albumine : 0,10 ; NaCl : 1 g. 16.

A 11 h., albumine : 0,35 ; NaCl : absence ; urée : 12 g. ; urobiline : faibles traces.

A 17 h., albumine : 0,35 ; NaCl, 3 g. 8.

2 juin : Sommeil une partie de la nuit ; abattement, persistance de la céphalée ; disparition à peu près complète de la lumbalgie ; le soir, apparition d'une très légère teinte subictérique au niveau du front et des conjonctives. T. 39°6-39°9.

A 9 h., albumine : 0,30 ; NaCl : absence ; urée : 17 g. ; cylindres hyalins et granuleux.

A 17 h., albumine : 0,30 ; NaCl : absence.

Sang : pas d'hématozoaires ; poly : 80 ; lympho : 11 ; grand mono : 5 ; m. mono : 3 ; éosino : 1.

3 juin : Insomnie ; persistance de la céphalée ; ictère un peu plus prononcé au niveau du front et des conjonctives ; abattement ; métrorragie assez abondante devant de 8 jours la période menstruelle ; bouche sèche ; langue saburrale. T. 38°8-38°8.

A 9 h., albumine : 1 g. ; NaCl : absence.

A 17 h., albumine : 0,95 ; NaCl : absence.

4 juin : un peu de sommeil ; abattement ; amélioration de l'état général ; persistance de l'ictère des conjonctives ; quelques nausées pendant la nuit ; disparition à peu près complète de la céphalée ; réapparition de l'hémorragie utérine. T. 37°8-38°6.

A 9 h., albumine : 0,30 ; NaCl : 0,30.

A 17 h., albumine : 0,30 ; NaCl : 0,33.

5 juin : état stationnaire avec légère tendance à l'amélioration ; plus de céphalée ; urines abondantes ; continuation de l'hémorragie utérine. T. 37°9-38°3.

A 9 h., albumine : 0,70 ; NaCl : 0,52.

A 17 h., albumine : 0,40 ; NaCl : 0,58.

6 juin : Même état ; une selle moulée complètement décolorée. T. 38°1-38°3.

A 9 h., albumine : 0,30 ; NaCl : 1,75.

A 17 h., albumine : 0,25 ; NaCl : 2,04.

7 juin : accentuation de l'ictère qui s'étend aux conjonctives, à la face, au cou, à la partie supérieure du thorax ; crachat légèrement teinté de sang ; selle chocolat après lavement ; arrêt des règles. T. 37°9-38°1.

Albumine : 0,20 ; NaCl : 1,75.

8 juin : Ictère augmenté d'intensité ; deux crachats sanguinolents. T. 37°7-38°0.

Albumine : 0,25 ; NaCl : 5,6 ; pigments biliaires : masse énorme.

9 juin : Teinte ictérique généralisée sur tout le corps ; T. 37°2-37°6. Selles complètement décolorées ; urines abondantes.

Albumine : 0,15 ; NaCl : 4,38 ; pigments biliaires : forte présence.

A partir de ce moment l'amélioration est rapide ; les 20-24 juin on note : albumine : absence ; NaCl : 9,5 ; pigments biliaires : traces infimes. Sang : poly : 66 ; lympho : 21 ; g. mono : 5 ; m. mono : 7 ; éosino : 4.

RÉFLEXIONS : Il s'agit en l'espèce d'un cas de fièvre jaune de moyenne gravité ; la période critique de la maladie se situe aux environs du 2 et 3 juin ; l'albumine est à son maximum ; les chlorures sont au zéro.

Le 4 juin, l'amélioration de l'état général coïncide avec la diminution de l'albumine et l'apparition des chlorures, phénomènes qui s'accroissent de jour en jour.

Le 8 juin, l'irruption des pigments biliaires survient au milieu d'une émission abondante d'urines et marque le signal de la défervescence et d'une résolution rapide de la maladie.

Les symptômes urinaires favorables se sont donc présentés dans l'ordre suivant : diminution de l'albumine, apparition et progression des chlorures, irruption de pigments biliaires.

Obs. 3. — Mme M..., 26 ans, à Ouakam depuis le 7 juin 1927.

Début le 5 juillet vers 10 h. par sensation de fatigue générale, céphalgie violente, agitation, rougeur de la face et des conjonctives, dyspnée, légère angoisse. T. 38°5-40°3.

Le 6 juillet : mêmes phénomènes avec lombalgie ; vomissements alimentaires, douleurs épigastriques, agitation. T. 38°2-39°2.

Le 7 juillet : vomissements, épigastrie, lombalgie, urines assez abondantes, légère teinte subictérique des conjonctives. T. 39°8-39°8.

Le 8 juillet : lombalgie très violente ; particules noires dans les vomissements ; vive épigastrie. T. 39°2.

A l'arrivée à l'hôpital, céphalgie, lombalgie, agitation ; la malade se lève constamment de son lit. T. 39°9-39°9.

Albumine : 0,50 ; NaCl : 4 g.

Le 9 juillet : amendement des phénomènes douloureux ; le faciès a pâli ; teinte subictérique des conjonctives ; langue saburrale au centre, rouge sur les bords ; douleur à la pression épigastrique ; urines abondantes et foncées ; pas d'hématozoaires. T. 39°4-39°9 ; urines : albumine : 1 g. 40 ; NaCl : 5,8.

Le 10 juillet : abattement ; vomissements hémorragiques ; langue toujours saburrale. T. 39°6-39°7.

Matin : albumine : 4 g. 50 ; NaCl : 1,40.

Soir : albumine : 5 g. 30 ; NaCl : absence.

Le 11 juillet : abattement général ; douleurs épigastriques, mais sans vomissements, douleurs lombaires intermittentes ; le subictère des conjonctives est plus visible.

T. 39°6-38°8.

Matin : albumine : 8 g. 40.

Soir : albumine : 8 g. 40 ; NaCl : absence.

Le 12 juillet : disparition de la douleur lombaire et épigastrique ; plus de vomissements ; l'ictère se prononce de plus en plus.

T. 37°9-39° ; pouls : 88.

Matin : albumine : 8 g. 40 ; NaCl : 0,20.

Soir : albumine : 7 g. 90 ; NaCl : 0,16.

Le 13 juillet : faiblesse générale ; hémorragie gingivale et linguale très abondante ; hémorragie utérine. T. 37°6-38°8 ; pouls : 76.

Matin : albumine : 8 g. ; NaCl : 0,20.

Soir : albumine : 8 g.

Le 14 juillet : hémorragies buccales ; conjonctives jaune porcelaine ; selles méléniques ; taches purpuriques sur le thorax. T. 39°-39°1 ; pouls : 76-96.

Matin : albumine : 8 g. 60 ; NaCl : 0.

Soir : albumine : 8 g. 60.

Le 15 juillet : diminution de l'hémorragie buccale ; arrêt de l'hémorragie utérine ; ventre ballonné, selles méléniques, conjonctives entièrement jaunes luisantes ; T. 38°1-38°7 ; pouls : 112-96.

Matin : albumine : 8 g. 10 ; NaCl : 0 g. 30.

Soir : albumine : 8 g. ; NaCl : 0,20.

Le 16 juillet : Ictère généralisé à la face et aux téguments ; hémorragies buccales moins abondantes ; toux avec expulsion d'un gros crachat sanglant ; plus de vomissements ; T. 38°1-38°6 ; pouls : 88-94.

Matin : albumine : 7 g. 60 ; forte présence de pigments biliaires.

Soir : albumine : 5 g.

Le 17 juillet : nuit mauvaise, agitée, accentuation de l'ictère ; petites érisées de hoquet ; poussée de parotidite ; un lavement est rendu tout noir, suie, goudron. T. 37°3-39°9 ; pouls : 92-104.

Matin : albumine : 5 g. 10 ; NaCl : 0 ; forte présence de pigments biliaires.

Soir : albumine : 3 g. 80 ; NaCl : 0,15.

Le 18 juillet : abatement très prononcé ; plus de hoquet ; hémorragies buccales moins abondantes ; ictère persistant ; lavement mélénique. T. 38°6-38°8 ; pouls : 104-102.

Albumine : 1 g. 10 ; NaCl : 0 ; forte présence de pigments biliaires.

Le 19 juillet : vomissement noir en quantité notable. T. 38°3-39°6 ; pouls : 87 ; albumine : 0,50 ; NaCl : 0 ; forte présence de pigments biliaires.

Le 20 juillet : accentuation nette de la poussée de parotidite ; ictère persistant ; selle mélénique. T. 40°1-39°6 ; pouls : 120.

Albumine : 0,10 ; NaCl : 2,92 ; forte présence de pigments biliaires.

Les 21-24 juillet : la parotidite évolue normalement ; urines claires et abondantes ; selle pâteuse décolorée.

Le 25 juillet : Incision de la parotidite. T. 38°8-38°6.

Albumine : 0,10 ; NaCl : 5,96 ; forte présence de pigments biliaires.

A partir de cette date amélioration continue ; convalescence lente. Rapatriement et guérison.

RÉFLEXIONS. — Il s'agit d'un cas grave de fièvre jaune, avec phénomènes fortement hémorragiques.

A la date du 16 juillet, les symptômes cliniques sont toujours intenses, l'état général très mauvais ; mais l'albumine diminue et les pigments biliaires apparaissent en grande quantité ; le 19 juillet, se produit encore un vomissement noir en quantité notable, mais l'albumine est tombée à 0,50 ; il existe toujours une forte présence de pigments biliaires ; les chlorures sont

absents; le 20 et le 21 juillet l'albumine n'est plus qu'à 0,10; les chlorures apparaissent; les pigments biliaires se maintiennent, phénomènes coïncidant avec une émission abondante d'urines claires; l'état général est meilleur; c'est le signal de la défervescence.

Ainsi, dans ce cas, les symptômes urinaires ont indiqué un pronostic favorable à une période de la maladie où les symptômes cliniques maintenaient un pronostic défavorable; dans l'évolution de la maladie les premiers ont eu le dessus sur les deuxièmes.

Les symptômes urinaires favorables se sont présentés dans l'ordre suivant: d'abord et ensemble: chute brusque de l'albumine et irruption de pigments biliaires; ensuite, apparition et progression des chlorures.

Obs. 4. — M. M..., 31 ans, à Dakar depuis 1 mois.

Début brusque le 20 juillet dans la matinée, fièvre, céphalalgie, lombalgie, injection des yeux, vultuosité de la face; même état le 21 juillet; le 22 juillet, dans la matinée, la présence d'albumine détermine l'entrée à l'hôpital.

22 juillet: faciès vultueux, injection des yeux, céphalalgie, rachialgie, agitation.

Albumine: 0,50; NaCl: 3,80.

23 juillet: insomnie; agitation; yeux congestionnés et brillants; épigastralgie; nausées continues, langue d'embarras gastrique; T. 39°6-39°3; pouls: 80-80.

Albumine: 0,40-0,80.

24 juillet: Insomnie; faciès moins vultueux, vomissements hémorragiques, selles méléniques, courbature lombaire, épigastralgie surtout au moment des vomissements. T. 39°1-39°5; pouls: 75-75.

Matin: albumine: 1 g. 80; NaCl: 0,20.

Soir: albumine: 2 g.; NaCl: 0 g. 10.

25 juillet: faciès plus pâle, léger subictère; vomissements noirs de suie délayée; selles méléniques répétées; urines moins foncées. T. 39°2-39°5; pouls: 80-90.

Matin: albumine: 3 g. 50.

Soir: albumine: 3 g. 90; NaCl: 0,50.

26 juillet: délire et cauchemars nocturnes, teinte ictérique des conjonctives apparaissant plus nettement sous un reste de congestion; pâleur du front; léger subictère des téguments.

Pas de vomissements; pas de selles; urines assez abondantes et moins foncées; hémorragie gingivale continue; délire dans la soirée. T. 39°6-39°4; pouls: 90-82.

Matin: albumine: 4 g. 60; NaCl: 1 g. 04.

Soir: albumine: 3 g.

27 juillet: résolution de l'état délirant; hémorragies gingivales et linguales très abondantes; pas de vomissements; pas de selles; urines très abondantes; conjonctives jaunes; teinte safranée de la peau; pesanteur épigastrique.

T. 39°7-39°2; pouls: 90-90.

Matin : albumine : 5 g. 20 ; NaCl : 0,9.

Soir : albumine : 5 g. 10.

28 juillet : a dormi cette nuit ; ni selles ni vomissements, urines abondantes, mais foncées, épigastralgie encore existante à la pression, lourdeur d'estomac, ictère conjonctival et teinte safranée des téguments de plus en plus prononcée.

T. 38°5-38°5 ; pouls : 72-80.

Albumine : 6 g. ; NaCl : 1 g. 16.

Soir : albumine : 7 g. 20.

29 juillet : vomissement dans la nuit, noir mais peu abondant.

T. 38°5-38°5 ; pouls : 72-80.

Matin : albumine : 6 g. ; NaCl : 1,04 ; masse de pigments biliaires.

30 juillet : sommeil calme ; sensation de bien-être, ni selles ni vomissements, teinte ictérique de plus en plus prononcée.

T. 37°9-37°8 ; pouls : 68-68.

Matin : albumine : 3 g. 30 ; pigments biliaires : présence.

Soir : albumine : 1 g. ; pigments biliaires : présence.

31 juillet : amélioration nette ; T. 38°-37°4 ; pouls : 68-68.

Albumine : 0,20 ; NaCl : 4 g. 50 ; pigments biliaires : masse.

1^{er} août : l'amélioration s'accroît et le malade entre en convalescence ; T. 37°5-37°4 ; pouls : 50-50.

4 août : l'albumine est à Zéro ; T. 36°9-37°3 ; pouls : 50-50.

Le 6 août : T. 37°-37°2 ; pouls 46-46.

Rapatriement le 18 août.

RÉFLEXIONS. — Voici ce que nous avons noté, en cours de maladie, au point de vue du pronostic : 26 juillet : l'état général reste très grave ; l'albumine est en augmentation ; cependant, il ne se produit plus ni vomissements, ni selles hémorragiques ; à noter la présence de chlorures. 27 juillet : les symptômes cliniques donnent à la marche de la maladie une allure favorable ; cependant l'albumine est toujours en augmentation, mais les chlorures persistent. 29-30 juillet : l'évolution clinique favorable est accentuée par la diminution rapide de l'albumine et l'irruption d'une masse de pigments biliaires coïncidant avec des émissions abondantes d'urine ; à partir du 31 juillet, la défervescence se produit accompagnée de l'augmentation des chlorures.

Ainsi, dans ce cas de fièvre jaune grave, ce sont d'abord les symptômes cliniques qui ont indiqué un pronostic favorable ; ensuite la chute de l'albumine et l'arrivée des pigments biliaires ont confirmé ce pronostic ; il est à considérer que les chlorures dont l'augmentation s'est produite en dernier lieu n'ont jamais disparu au cours de la maladie.

Obs. 5. — Mme D..., à Dakar depuis janvier 1927.

Début le 12 septembre 1927, par sensation de fatigue ; céphalalgie occipitale et lumbalgie ; fièvre ; frissons.

13 septembre : mêmes symptômes ; abattement.

14 septembre : entrée à l'hôpital, mêmes phénomènes, apparition de vomissements glaireux et bilieux.

Recherche des hématozoaires négative ; T. 39°8-39°4.

Matin : albumine : 0,15.

Soir : albumine : 0,10 ; pigments biliaries : légère présence.

15 septembre : faciès vultueux ; injection des yeux ; céphalalgie, rachialgie ; nausées sans épigastalgie, ni vomissements.

T. 39°4-40°2.

Matin : albumine : 0,10 ; pigments biliaries : forte présence.

Soir : albumine : 0,25 ; pigments biliaries : présence.

16 septembre : décoloration du visage ; teinte subictérique des conjonctives ; hémorragies gingivales. T. 39°1-40°3.

Matin : albumine : 0,40 ; NaCl : 2,33 ; pigments biliaries : 0.

Soir : albumine : 2 g. 20.

17 septembre : abattement ; torpeur ; obtusion ; subictère conjonctival plus prononcé ; hémorragies buccales. T. 38°1-39°6.

Albumine : 3 g.-4 g. ; pigments biliaries : présence.

18 septembre : phénomènes semblables. T. 39°2-40°.

Albumine : 3 g. 10 ; pigments biliaries : traces.

19 septembre : Généralisation de l'ictère. T. 38°6-38°8.

Albumine : 3 g.-4 g. 50 ; pigments biliaries : traces.

20 septembre : T. 38°2-38°8.

Albumine : 5 g.-6 g. 50 ; NaCl : 0,58 ; pigments biliaries : présence.

21 septembre : persistance des hémorragies buccales, accentuation de l'ictère ; état général satisfaisant ; T. 37°6-37°7.

Albumine : 9 g.-10 g. ; NaCl : 0,40 ; pigments biliaries : forte présence puis masse.

22 septembre : T. 37°2-37°5.

Albumine : 11 g.-10 g. ; pigments biliaries : présence et masse.

23 septembre : T. 37°4-37°3.

Albumine : 10 g.-9 g. ; pigments biliaries : forte présence.

24 septembre : T. 37°2 37-4.

Albumine : 8 g. ; NaCl : 0,93 ; pigments biliaries : forte présence.

25 septembre : albumine : 5 g. ; *26 septembre* : 1 g. ; *27 septembre* : 0,10 ; convalescence et guérison.

RÉFLEXIONS. — L'analyse des symptômes urinaires de ce cas de fièvre jaune assez grave, qui a abouti à une asthénie profonde d'assez longue durée, révèle des faits assez particuliers : la maladie débute le 12 septembre ; l'albumine atteint son maximum le 22 septembre ; le 20 septembre, les pigments biliaries (dont la présence s'est toujours manifestée au cours de la maladie) apparaissent en masse, coïncidant avec la défervescence de la maladie et le passage à l'apyrexie ; quant aux chlorures, ils ne réapparaissent que beaucoup plus tard.

Ainsi ce sont les pigments biliaries qui ont suivi de plus près l'évolution favorable de la maladie.

Obs. 6. — M. P... est malade depuis le 25 octobre 1927 : début brusque vers 4 h, du soir ; T. 40° ; pas de frisson ; céphalalgie intense ; lum-

balgie accusée; arthralgie surtout au niveau des membres inférieurs; transpiration abondante; insomnie et peu d'agitation.

26 octobre : faciès vultueux; yeux injectés et brillants; céphalalgie; plus de rachialgie; langue blanche au centre, sèche; T. 38°9-40°3, pouls plein, vibrant, régulier; pas d'hématozoaires; urines abondantes un peu troubles.

Albumine : 0,10; chlorures : 0,50.

27 octobre : a peu dormi cette nuit; faciès plus vultueux qu'hier; vomissements aqueux avec des particules noirâtres; vomissements bouillon sale, puis noirs; melœna; T. 39°3-39°5.

28 octobre : assez bonne nuit; ne se plaint de rien; chute de la température à 38°; plus de vomissements ni de melœna; la langue se nettoie; léger subictère conjonctival; T. 38°-38°9. Urines assez abondantes et claires.

Albumine : 0; pigments biliaires : légère présence.

29 octobre : n'a pas bien dormi; bon état général; se plaint d'une douleur au niveau de la région sacrée; l'ictère se fonce : T. 38°-39°6; urines abondantes.

Albumine : 1 g. 50; Chlorure : 0,80; pigments biliaires : présence.

30 octobre : assez bonne nuit; l'ictère devient de plus en plus net; urines assez abondantes avec dépôt; T. 38°2-39°1.

Albumine : 4 g. 50.

31 octobre : A très peu dormi cette nuit; abattement; ictère conjonctival accusé; transpiration abondante; ni nausées, ni vomissements; bronchite généralisée avec crachats purulents; T. 37°7-37°1; pouls régulier; assez bien frappé, urines très abondantes et claires.

Albumine : 9 g.; pigments biliaires : forte présence; chlorures : absence.

1^{er} novembre : assez bon état ce matin; jaunit de plus en plus; urines toujours abondantes.

Albumine : 0,30; pigments biliaires : masse.

2-3-4 novembre : Amélioration continue; *9 novembre* : guérison.

Le 2 novembre : albumine : absence; chlorures : 1 g.; pigments biliaires : présence.

RÉFLEXIONS. — Cette observation d'un cas de fièvre jaune, d'évolution rapide, avec phénomènes hémorragiques, se terminant par la guérison en deux semaines, nous permet de constater la simultanéité d'apparition au 6^e jour de la maladie des symptômes urinaires favorables : urines très abondantes et claires (elles avaient été assez abondantes pendant tout le cours de la maladie); chute brusque de l'albumine (qui passe en un jour de 9 g. à 0 g. 30); forte présence et masse de pigments biliaires, et le lendemain, constatation des chlorures.

Obs. 7. — Mme H... S..., à Dakar depuis 20 ans.

Début de la maladie, le *16 décembre 1927*, par fièvre (T. 40°); frisson, légère céphalalgie; les *17 et 18 décembre*, température toujours élevée; vomissements bilieux; sensation de faim; urine normalement; insomnie, un peu d'agitation.

19 décembre : à l'entrée, malade fatiguée, geint à chaque instant; faciès

pâle, subictère conjonctival; langue d'embarras gastrique; nausées continues; sensation de faim; légère sensibilité épigastrique à la pression; T. 40°8-39°9; hématozoaires: négatif.

Albumine: 10 g.; Chlorures: absence.

20 décembre: Nuit pas très bonne; un peu d'agitation; gémissements; a beaucoup uriné: selles diarrhéiques colorées; langue blanche mais un peu humide; T. 39°1-39°1; pouls régulier et lent.

Albumine: 15 g.; Chlorures: 3 g.

21 décembre: a reposé un peu; ictère plus net; réclame à manger; T. 38°-38°1.

Albumine: 10 g.; chlorures: 0,70.

22 décembre: insomnie au cours de la nuit; sommeil dans la matinée; nausées; réclame toutefois à manger; le matin, T. 38°1; pouls: 76; le soir T. 37°8.

Urines abondantes.

Albumine: 7 g.; Chlorures: 1 g. 20; pigments biliaires: présence.

23 décembre: très bonne nuit, a très bien dormi; plus de nausées; la langue se nettoie; les conjonctives paraissent se décolorer; le matin T. 37°5; pouls: 66; le soir, T. 37°9.

Urines abondantes.

24 décembre: amélioration continue; T. 37°9-37°6.

Albumine: 1 g. 80; pigments biliaires: forte présence.

Sort le 25 décembre en état très satisfaisant.

RÉFLEXIONS. — C'est dans la journée du 22 décembre que s'est produite la défervescence de la maladie; elle a été précédée par la décroissance de l'albumine; elle a coïncidé avec l'apparition des pigments biliaires et des chlorures.

.*
.*

Il est manifeste que toutes ces observations de fièvre jaune terminée par la guérison, envisagées au point de vue des indications pronostiques fournies par l'analyse des urines, ne sont pas exactement superposables. Elles présentent cependant quelques caractères particuliers qui nous paraissent mériter considération.

En premier lieu, on peut dire que, même lorsque les symptômes cliniques restent graves, la diminution de l'albumine est un signe de pronostic favorable, d'autant plus favorable que cette diminution est plus rapide; un autre signe de même signification est fourni par le maintien ou l'apparition après disparition et la progression des chlorures. Quant aux pigments biliaires, lorsque l'analyse des urines révèle leur brusque irruption, on peut considérer que c'est là le signal de la défervescence.

Cependant avec ces éléments favorables, on ne sera pas toujours à l'abri des complications, ni (mais très rarement) des surprises; notamment, la déficience de l'organisme syrien ne lui permet pas quelquefois de faire les frais de la convalescence.

En second lieu, les trois symptômes urinaires favorables que nous venons de signaler se manifestent au cours d'une décharge urinaire souvent considérable. Nous avons eu le tort de ne pas noter la quantité d'urine émise dans les 24 h. par nos malades; mais les quelques constatations faites à cet égard dans les observations ou dans nos réflexions personnelles ne laissent aucun doute à ce sujet.

Certes, le même phénomène, plus ou moins marqué, s'observe dans toutes les maladies infectieuses.

Mais il n'existe aucune maladie où les perturbations urinaires soient aussi éclatantes que dans la fièvre jaune.

Dans la montée de la maladie, la rapidité de progression de l'albumine et la quantité atteinte sont toujours impressionnantes; aussi impressionnantes sont, dans la descente favorable de la maladie, la rapidité de diminution de l'albumine et l'irruption brusque d'une masse de pigments biliaires, survenant au milieu d'une décharge urinaire.

La crise brutale d'intoxication est suivie, dans les cas de guérison, d'une crise non moins brutale de désintoxication.

La traduction de l'une et de l'autre se fait avec une netteté absolue par les phénomènes urinaires; c'est là ce qui fait la valeur de l'analyse des urines dans la fièvre jaune, envisagée au point de vue du pronostic.

Dans la fièvre jaune, le pronostic sera souvent dans le bocal.

L'ALBUMINE A RETARDEMENT DANS LA FIÈVRE JAUNE

Il existe des cas de fièvre jaune, au cours desquels l'apparition ou la progression de l'albumine sont retardées d'une manière telle que le maximum de l'albumine n'est atteint qu'au moment où la maladie est en pleine défervescence.

C'est ce que nous appelons l'albumine à retardement.

Obs. 1. — Cette observation est assez particulière. Le 4 juillet 1927, entré à l'hôpital un malade M. M..., en période de vomissements noirs et de melena; on y apportait en même temps le cadavre en dépôt de M. L..., qui avait présenté, à ses derniers moments, des symptômes indubitables de fièvre jaune. M. M... logeait dans la maison de Commerce où il était employé; M. L... travaillait tard dans la soirée dans un établissement de crédit situé en face de la maison de commerce. Au cours de notre enquête sur les lieux, nous apprenions qu'un autre employé de cette maison, M. V... avait été malade, en même temps que M. M...; puis, se sentant mieux, il était parti à Kaolack. Sur notre demande, il fut rappelé à Dakar, et le 8 juillet 1927, il se présenta à l'Hôpital.

Le début de la maladie avait eu lieu dans la nuit du 28 au 29 juin, par des frissons et de la fièvre; le 29 juin: fièvre et rachialgie; V... se lève

tout de même et va travailler au bureau ; il se couche à 12 h. : courbature généralisée, céphalalgie, rachialgie ; le 1^{er} juillet vomissements alimentaires matin et soir ; le 3 juillet amendement de ces symptômes et départ à Kaolack. Au moment de notre examen, le 8 juillet, V... se dit guéri ; il est amaigri, anémié, mais il n'a pas de fièvre et a pu venir à l'hôpital à pied.

Nous avons l'idée de le faire uriner et d'envoyer aussitôt les urines à l'examen. Le résultat est le suivant :

Albumine : 1 g. 35 ; NaCl : 5 g. 26 ; pigments biliaires : légère présence.

Le 9 juillet, l'analyse des urines donne :

Albumine : 1 g. 75 ; NaCl : 9 g. 6.

Le 11 juillet, l'albumine est à 0,20 ; le 15 juillet, elle disparaît complètement.

V... est en pleine convalescence et en complète voie de guérison.

RÉFLEXIONS. — Nous ne savons pas si l'apparition de l'albumine a été retardée, puisque l'analyse n'a pas été pratiquée au début de la maladie ; nous ne savons pas, malgré l'augmentation qui s'est produite du 8 au 9 juillet, à quel moment elle peut avoir atteint son maximum.

Mais nous constatons que dans ce cas léger, ambulatoire, de fièvre jaune (qui nous paraît indubitable, épidémiologiquement et cliniquement) l'albumine atteignait 1 g. 75 dix jours après le début de la maladie, alors que le malade était en pleine convalescence.

Obs. 2. — Mme M..., 32 ans, 2 mois de séjour à Dakar.

Le 26 août 1927 : essaye de provoquer l'apparition de règles retardées en absorbant diverses substances médicamenteuses ; dans la journée, malaises généralisés ; le 27 août, frissons, fièvre, transpiration, pas de nausées ; aucune douleur du foie ou de la rate, pas de rachialgie, mais céphalalgie surtout sus-orbitaire ; le 28 et le 29 août, persistance des mêmes phénomènes avec insomnie et agitation ; métrorragie.

Le 30 août : la fièvre continue ; l'analyse des urines indique 4 g. 20 d'albumine ; dans la nuit du 30 au 31, vomissements glaireux.

Le 31 août : la malade est envoyée à l'hôpital où l'on note ; ne se plaint de rien ; pâleur du visage ; ictère conjonctival ; métrorragie ; langue très blanche ; la céphalalgie a disparu ; ni rachialgie, ni épigastralgie, ni vomissements, ni nausées.

T. 38°6-39° ; pouls : 86.

Albumine : 5 g. 80 ; NaCl : 0.

1^{er} septembre : Sommeil normal, métrorragie avec gros caillot, ictère très prononcé.

T. 38°5-38°8 ; pouls : 90-86.

Matin : albumine : 6 g. ; NaCl : 0,25.

Soir : albumine : 6 g. 50.

2 septembre : Etat général très satisfaisant ; sommeil normal ; fonctions normales ; plus aucun phénomène douloureux.

T. 38°6-38°8 ; pouls : 86-86.

Matin : albumine : 7 g. ; NaCl : 0,58.

Soir : albumine : 8 g.

3 septembre : Ictère généralisé. T. 38°3-38°5 ; pouls : 86-86.

Matin : albumine : 8 g. 50 ; NaCl : 0,87.

Soir : albumine : 10 g.

4 septembre : T. 37°5-37°5 ; pouls : 80-75.

Matin : albumine : 9 g. ; pigments biliaires : présence.

Soir : albumine : 7 g. ; pigments biliaires : apparition.

5 septembre : Convalescence ; T. 37°2-37°4.

Albumine : 2 g. 50 ; NaCl : 0,80 ; pigments biliaires : masse.

6 septembre : T. 37°2-36°7.

Albumine : 1 g. ; pigments biliaires : masse.

Etat général satisfaisant.

RÉFLEXIONS. — Le début de la maladie peut être fixé au 26 août ; le sub-ictère s'est manifesté le 31 août, c'est-à-dire que la première période de la maladie a été longue, d'une durée de 5 jours. L'albumine a atteint son maximum (10 g.) le 3 septembre ; à ce moment l'ictère était généralisé ; l'état général était satisfaisant ; aucun symptôme grave ne subsistait.

Il s'est produit chez cette malade, un phénomène particulier que nous avons plusieurs fois observé et qui d'ailleurs a déjà été signalé ; une métrorragie survenant à la première période de la maladie produit une dérivation hémorragique qui est toujours à considérer comme un signe de pronostic favorable.

Chez une autre de nos malades dont l'observation a été rapportée dans notre travail sur le diagnostic prophylactique de la fièvre jaune, il s'est produit une coïncidence frappante ; les vomissements noirs se sont arrêtés au moment où la métrorragie est apparue...

Obs. 3. — Mme B... tombe malade le 6 septembre 1927 ; le 9 septembre, l'absence d'hématozoaires et la présence d'albumine : 0,15, déterminent l'entrée à l'hôpital. On note à l'entrée : a eu hier de la fièvre et des vomissements bilieux ; T. 39°3-38°9 ; aucun symptôme douloureux ; plus de vomissements. Albumine : 1 g. ; NaCl : 1 g. 46 ; pigments biliaires : présence.

Le 11 septembre : ictère conjonctival et teinte ictérique généralisée. T. 38°9-38°6 ; albumine : 3 g. ; sang : présence.

12 septembre : T. 38°-38°3.

Albumine : 5 g. 50 ; NaCl : 0,80 ; pigments biliaires : légère présence.

13 septembre : T. 37°6-37°9 ; Ictère généralisé ; tendance à la somnolence et à l'obtusion.

Matin : albumine : 14 g. ; NaCl : 0.

Soir : albumine : 14 g.

14 septembre : T. 37°7-38°4.

Matin : albumine : 14 g. ; pigments biliaires : 0.

Soir : albumine : 20 g.

17 septembre : T. 36°8-37°2 ; la malade en pleine convalescence est transférée au service des Dames.

Albumine : 8 g. ; NaCl : 4 g. 26.

19 septembre : T. 36°6.

Albumine : traces ; pigments biliaires : masse.

20 septembre : l'albumine est à 0 ; la malade sort le 21 septembre, fait une convalescence normale et vient nous revoir un mois après, en excellent état général.

RÉFLEXIONS. — Cette observation ressemble à la précédente ; début de la maladie le 6 septembre : apparition de l'ictère le 11 septembre soit une première période d'une durée de 5 jours. L'albumine apparue un peu tardivement au 3^e jour de la maladie, atteint son maximum (20 g.) le 15 septembre, au 9^e jour de la maladie ; à ce moment, l'état général est satisfaisant ; le 17 septembre, la maladie est en apyrexie, mais l'albumine est encore à 9 g.

La chute de l'albumine, la progression des chlorures, l'irruption des pigments biliaires se produisent alors que la malade est en pleine convalescence clinique ; ainsi tous les symptômes urinaires sont retardés.

Obs. 4. — C'est encore un cas très particulier ; la maladie débute le 10 septembre 1927, dans la soirée par de la fièvre : T : 38°1 — sans frissons — puis quelques heures après la température s'élève à 39°3 accompagnée d'une rachialgie légère. Mais, à partir de ce moment on n'observe plus aucun symptôme de fièvre jaune, ni de la 1^{re} période, ni de la 2^e période. Il serait fastidieux de reproduire ici les constatations journalières négatives écrites à ce sujet ; au contraire, on note presque quotidiennement un symptôme qui n'existe pas habituellement dans le typhus amaryl : des sueurs ; on sait en effet, que la peau du jauneux est sèche, brûlante, ne produisant pas de sueur, et dans la chronique de la fièvre jaune, l'histoire du barbier de Xalapa est célèbre à ce sujet.

Cependant la fièvre persiste et l'analyse des urines donne les résultats suivants :

11 septembre : T. 37°7-38°1 ; albumine : 4 g. 20.

12 septembre : T. 38°1-39°2 ; albumine : traces infimes ; pigments biliaires : présence.

13 septembre : T. 38°5-38°8 ; albumine : 2 g.

14 septembre : T. 38°5-39°5 ; albumine : 0,40 ; pigments biliaires : forte présence.

15 septembre : T. 38°3-38° ; albumine : 0,25.

16 septembre : T. 36°7-37°2 ; albumine : traces.

17 septembre : T. 36°7 ; albumine : traces.

A cette date, l'état général est très satisfaisant, le malade est mis exéat, mais conservé en observation journalière ; or, en pleine apyrexie, le 18 septembre, l'albumine s'élève brusquement à 8 g. avec forte présence de pigments biliaires ; le 19 septembre : albumine : 3 g. ; pigments biliaires : masse ; le 20 septembre : l'albumine est à 2 g. 50, puis disparaît, ainsi que les pigments biliaires.

RÉFLEXIONS. — Ce cas est-il bien un cas de fièvre jaune ? Le diagnostic épidémiologique est positif ; le malade couche en

ville, dans un logement situé dans un quartier contaminé; bien plus, il travaille à l'hôpital dans un bureau, non loin du service des sous-officiers où se produisent des cas de contamination hospitalière (cela du 4 septembre 1927 au 25 septembre 1927) et le malade est atteint le 10 septembre. Les sueurs font évidemment penser au paludisme. Mais sans prise de quinine, la recherche des hématozoaires pratiquée à l'Institut Pasteur de Dakar le 10 septembre, le 11 septembre, le 12 septembre, le 13 septembre, le 14 septembre se montre toujours absolument négative; négative aussi la recherche des spirochètes pratiquée le 12 et le 13 septembre.

Enfin, le comportement des symptômes urinaires en fin de maladie se produit exactement de la même manière que dans la fièvre jaune.

Pour ces raisons, nous avons classé ce malade parmi nos cas d'albumine à retardement, en constatant que le maximum de l'albumine a été atteint au cours de la convalescence, en période apyrétique.

Obs. 5. — Mme R... L... entre à l'hôpital le 26 septembre 1927; le médecin traitant, qui l'a isolée et traitée chez elle, indique qu'elle est au 5^e jour de sa maladie (début le 22 septembre), qu'elle a présenté tous les symptômes classiques de la fièvre jaune et que le 23 septembre, elle a fait un vomissement avec pattes de mouche. Une analyse des urines pratiquée le 24 septembre avait permis de constater la présence de 0,10 d'albumine avec élimination d'aspirine.

Le 26 septembre : à l'arrivée à l'hôpital, on note ; la malade a fait sa rémission ; abattement prononcé ; ictère conjonctival ; légère angoisse pré-cordiale.

Soir : T. 40°1 ; albumine : 3 g. ; Pigments biliaires : absence.

De cette observation, nous ne rapporterons encore que la température, le pouls et les résultats de l'analyse des urines, les symptômes cliniques se réduisant en effet, à l'abattement, à l'asthénie et à l'ictère qui se généralise peu à peu.

27 septembre : T. 38°7-39°6 ; pouls : 95-95.

Albumine : matin : 3 g. ; soir 4 g. ; pigments biliaires : absence.

28 septembre : T. 38°8-40°1 ; pouls : 83-93.

Albumine : matin : 5 g. ; soir : 5 g. ; NaCl : 0,40 ; pigments biliaires : absence.

29 septembre : T. 40°1-39°2 ; pouls : 90-106.

Albumine : matin : 6 g. ; soir : 9 g. ; NaCl : 0 ; pigments biliaires : absence.

30 septembre : T. 38°-37°6 ; pouls : 83-83.

Albumine : matin et soir : 10 g. ; Chlorure : 1 g.

1^{er} octobre : T. 38°-37°8 ; pouls : 75.

2 octobre : T. 37°4-37°2 ; pouls : 75.

Albumine : 6 g.

3 octobre : T. 37°2-37°2.

4 octobre : T. 36°9-36°9.

Disparition de l'albumine ; sort convalescente le 8 octobre.

RÉFLEXIONS. — Voici donc une malade qui, d'après les indications reçues, a fait une première période légère, puis une deuxième période caractérisée, en fait de symptômes actifs, par un seul vomissement par des nausées.

La maladie était en voie complète de résolution et la température tendait à l'apyrexie, lorsque l'albumine a atteint son maximum, au 9^e jour.

Obs. 6. — M... entre à l'hôpital le 13 octobre; il est malade depuis le 5 octobre. L'interrogatoire permet d'obtenir les renseignements suivants : 1 mois de séjour, provient de Thiès et Sébikotane; aurait fait antérieurement un accès de paludisme d'une durée de six jours (?).

A partir du 5 octobre aurait ressenti successivement : fièvre avec transpiration; agitation; insomnie; rachialgie intense; céphalalgie frontale atroce; douleurs articulaires et musculaires; vomissements aqueux, intolérance absolue pour les liquides; constipation opiniâtre; douleurs abdominales; du 1^{er} au 4^e jour de la maladie la T. se serait tenue aux environs de 39° et de 40°; le 4^e jour, chute de la température à 37°8, puis 12 h. environ après reprise de la température; hémorragies buccales.

Traitement par purgatif au sulfate de soude (suivi de vomissements); lavements froids et série d'injections de quinine, sans aucun effet.

Le 13 octobre : soir, à l'entrée à l'hôpital on note T. 39°3.

14 octobre : T. 39°5-39°4; pouls : 85-87.

Céphalalgie vespérale, pas de rachialgie; hémorragies buccales; langue rouge, fendillée, sèche; légère épigastralgie; nausées; pas de vomissements; ictère conjonctival; insomnie totale avec agitation; le malade se lève la nuit et sort sans raison; tousse un peu avec râles sibilants et ronflants disséminés dans les deux poumons.

Urines abondantes, mais foncées avec albumine : 12 g.; NaCl : 0,75; pigments biliaires : 0.

15 octobre : T. 39°9-37°9; pouls : 90-80.

Très mauvaise nuit; insomnie complète; abattement très prononcé; hémorragie buccale très abondante; la langue et les gencives saignent énormément et ont pris un aspect fendillé et noirâtre; ictère plus accusé. Urines abondantes, mais très foncées et un peu troubles avec albumine : 22 g.; NaCl : 0,60.

16 octobre : T. 38°2-37°8; pouls : 75-70; se sent mieux ce matin; a un peu dormi cette nuit, mais a été très agité, pendant la 1^{re} moitié de la nuit : a fait 3 chutes de son lit dont l'une a occasionné un traumatisme buccal qui a encore accentué l'abondance des hémorragies : la bouche est pleine de caillots; albumine : 14 g.; pigments biliaires : traces.

17 octobre : a bien reposé cette nuit; sommeil plus profond et plus tranquille; saigne toujours de la bouche mais moins abondamment; faciès pâle; très légère rachialgie.

T. 38° 38°4; pouls : 63-60.

Albumine : 9 g.; NaCl : 0,90; pigments biliaires : masse.

18 octobre : amélioration lente mais continue; ictère conjonctival intense; hémorragies buccales moins abondantes.

T. 37°8-37°9; pouls : 62-46.

19 octobre : amélioration continue; les téguments prennent une teinte safran; langue complètement dépouillée; le malade repose très bien.

T. 37°4-37°4 ; pouls : 43-46.

Albumine : traces ; pigments biliaires : masse.

20 octobre : convalescence ; T. 37°1-37°5 ; Pouls : 45-47.

Albumine : zéro.

RÉFLEXIONS. — C'est un cas de fièvre jaune classique, avec à la 2^e période ces hémorragies secondaires, buccales en l'espèce, qui nous paraissent être d'un pronostic favorable, au même titre que les métrorragies signalées dans notre observation n° 2. Il semble qu'il se produise ainsi une dérivation qui empêche le développement des hémorragies internes, visibles ou invisibles.

A signaler encore dans cette observation, la persistance des troubles psychiques passant de l'agitation de la première période aux impulsions délirantes locomotrices de la deuxième.

Un seul élément, ne suit pas la marche habituelle de la maladie ; l'albumine dont le maximum se place au 15 octobre, c'est-à-dire au 10^e jour de la maladie, en pleine deuxième période et au moment où se produit la décroissance de la température ; par ailleurs, la chute de l'albumine, l'irruption des pigments biliaires concordent exactement avec l'amélioration des symptômes cliniques.

Obs. 7. — Comme celui de l'observation précédente, le malade V... est à la colonie depuis 1 mois et provient de Thiès et de Sébikotane ; de même le début de la maladie se place au 5 octobre et l'envoi à l'hôpital le 13 octobre.

L'interrogatoire permet d'obtenir les renseignements suivants : à partir du 5 octobre aurait ressenti successivement : fièvre avec frissons, chaleur, transpiration, céphalalgie vive, rachialgie assez accusée ; vomissements alimentaires et bilieux ; courbature très prononcée ; insomnie ; au 6^e jour, toux d'abord sèche, puis grasse, avec expectoration muco-purulente...

À l'hôpital on note :

14 octobre : T. 37°8-36°8 ; asthénie ; langue d'embarras gastrique ; toux grasse ; râles de bronchite disséminés dans les deux poumons ; urines abondantes, mais foncées.

Albumine : 4 g. ; NaCl : 2 g. 04 ; pigments biliaires : 0.

15 octobre : A bien reposé cette nuit : sommeil tranquille ; ne se plaint de rien ; se sent réellement mieux. T. 37°3-36°9.

Albumine : 0,10 ; NaCl : 1 g. 10 ; pigments biliaires : présence.

16 octobre : amélioration continue ; l'appétit renaît ; sommeil de plus en plus tranquille et plus profond. T. 37°1-36°9.

Urines abondantes de plus en plus claires.

Albumine : 0 ; pigments biliaires : masse.

17 octobre : T. 37°5-37°8 c'est-à-dire légère ascension thermique ; ni céphalée ; ni rachialgie ; le malade s'alimente légèrement.

Albumine : 0.

18 octobre : Ne se plaint de rien. Brusquement, à 14 h. la température qui était le matin de 37°8 monte à 40°6 ; courbature généralisée ; douleurs de la région dorsale ; respiration rapide ; anxiété ; visage légèrement

rouge; conjonctives injectées; à 24 h. se sent mieux; a transpiré abondamment; urines assez abondantes.

On pense à un accès de paludisme; mais le malade n'a pas pris de quinine depuis le 13 octobre et la recherche des hématozoaires pratiquée à l'Institut Pasteur de Dakar, le 19 octobre et le 20 octobre est négative.

19 octobre : T. 38°2-36°6; état très satisfaisant.

Albumine : traces; pigments biliaires : masse.

20 octobre : T. 37°6-37°7.

Albumine : 0; pigments biliaires : masse.

21 octobre : T. 36°5-36°3. Convalescence et rapatriement le 2 novembre.

RÉFLEXIONS. — L'entrée de la maladie (5 octobre) semblable à un accès paludéen (d'après l'interrogatoire), la constatation d'une poussée fébrile (18 octobre) encore semblable à un accès paludéen, sont de nature à jeter quelque trouble dans le diagnostic.

Cependant, les faits épidémiologiques, l'absence d'hématozoaires, le comportement amari des phénomènes urinaires nous ont définitivement amené à classer cette observation parmi les cas légers de fièvre jaune.

Les analyses d'urines du début de la maladie n'ayant pu être faites on remarquera seulement la quantité assez considérable d'albumine existante au 9^e jour de la maladie, alors en pleine défervescence.

*
* *

Comment interpréter ce phénomène de l'albumine à retardement?

Il existe dans la fièvre jaune des cas légers, limités à la première période de la maladie, où l'albumine en concordance avec les symptômes cliniques se manifeste en très petite quantité et disparaît aussitôt.

Nous avons rapporté dans le travail précédent (analyse des urines et pronostic dans la fièvre jaune) des cas graves terminés par la guérison où les variations de l'albumine sont ou légèrement en retard, ou en concordance ou en avance sur les symptômes cliniques favorables.

Dans nos cas d'albumine à retardement, au contraire, l'albumine continue à s'accroître et atteint son maximum, au moment où la maladie est en défervescence et même en période apyretique.

Il nous semble qu'il s'agit là de cas légers ou moyens dans lesquels les symptômes urinaires, en discordance avec les manifestations cliniques, se sont anormalement prolongés.

L'albumine à retardement nous a paru être une albumine résiduelle.

*
**

Pour tout dire, nous avons tendance à placer ce phénomène sous l'effet de la médication appliquée au début de la maladie.

Ni le foie, ni le rein immédiatement touchés dans la fièvre jaune, ne peuvent supporter sans dommage les médicaments administrés.

Notre premier malade, dès qu'il s'est senti fébricitant a absorbé de la quinine, de l'aspirine, du pyramidon; notre deuxième malade avait absorbé de la quinine pour provoquer l'apparition de règles retardées; l'analyse des urines de notre troisième malade a révélé un jour la présence de sang; celle du cinquième a révélé l'élimination d'aspirine; enfin, le sixième et le septième malade ont reçu au début de leur maladie une série d'injections de quinine.

Or, il y a déjà longtemps que DUTROULEAU considérait « le sul-
« fate de quinine employé, au début de la fièvre jaune à titre
« d'anti-périodique ou d'anti-paludéen comme toujours inutile
« et souvent dangereux ».

On peut en dire autant des autres médicaments, antipyrétiques ou analgésiques.

Mais tout cela n'est que supposition.

UTILISATION DU VACCIN ET DU SÉRUM DE NOGUCHI DANS LA FIÈVRE JAUNE

Au mois de décembre 1927, nous avons écrit, en collaboration avec les docteurs RICOU et BACQUÉ, un article sur le traitement de la fièvre jaune par le sérum de NOGUCHI que nous venions d'utiliser sur dix-huit de nos malades.

Ce travail était destiné à être présenté à la Conférence Africaine de la fièvre jaune de Dakar; mais avant l'ouverture de la Conférence, nous apprenions que les recherches de la Commission Américaine de Lagos avaient complètement mis hors de cause le leptospire de NOGUCHI et nous ne donnâmes plus suite à notre projet.

Ce sont quelques réflexions émises dans le premier mémoire de G. SANARELI et G. PERGHER sur la Pathogénie des spirochètoses ictérogènes, spirochètoses et microbes de sortie (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1929, janvier, n° 1, p. 89) qui nous ont décidé à exhumer ce travail et à le verser, sous notre propre responsabilité, dans les Archives de la Société de pathologie exotique. Nous l'avons fait précéder d'une note sur l'emploi du vaccin de NOGUCHI.

I. — *Provenance du vaccin et du sérum de Noguchi.*

Le vaccin et le sérum de NOGUCHI utilisés au Sénégal provenaient de l'Institut Rockefeller de Lagos. Déposés dans la glacière des navires de l'Elder Dempster, tubes et ampoules étaient pris à bord par les soins du service d'hygiène de Dakar, dans une petite glacière mobile et emmagasinés aussitôt dans la grande glacière de la ville (MOREL et PROM).

Vaccin et sérum y étaient ensuite prélevés au fur et à mesure des besoins. Lorsque ces besoins étaient importants, on entreposait les tubes et les ampoules dans la glacière de la Pharmacie de l'hôpital, soigneusement surveillée.

II. — *Emploi du vaccin de Noguchi.*

Le vaccin a toujours été utilisé suivant le procédé de NOGUCHI, en deux vaccinations :

Première vaccination de 2 cm³ en deux piqûres sous la peau de l'abdomen ;

Deuxième vaccination, 5 jours après dans des conditions identiques.

Aucun incident sérieux de la vaccination n'est survenu ; on a constaté rarement de la céphalalgie, quelquefois une sensation de fatigue ou des démangeaisons passagères ; on a eu à noter 4 abcès stériles sur l'ensemble des vaccinations.

Le nombre de vaccinations faites avec le vaccin de NOGUCHI peut être évalué à 500 environ (300 à Dakar, 150 à Rufisque, 50 à Tivaouane).

Nous avons pu relever sept insuccès de la vaccination :

1° le premier insuccès concerne M. S... décédé le 6 juin 1927, à Tivaouane ; il avait reçu seulement la première vaccination lorsqu'il fut contaminé ; l'immunisation n'était donc pas complète et l'immunité (bien que la période n'en ait jamais été fixée) n'était pas obtenue ;

2° le deuxième insuccès concerne un employé de commerce de la S. C. O. A. de Dakar M. M... Ce dernier n'a pu nous indiquer la date précise de sa vaccination ; l'inoculation eut lieu après que furent connus les cas de fièvre jaune de Tivaouane, c'est-à-dire, très vraisemblablement au début de juin 1927.

M... tomba malade le 29 juin 1927 : début brusque vers 19 h. avec céphalalgie violente, à localisation surtout frontale ; vertiges ; fièvre ; agitation l'obligeant à se tourner et retourner dans son lit dans tous les

sens ; inquiétude. Le 30 juin, maintien de la température ; rachialgie très violente ; douleurs abdominales. Puis les jours suivants, vomissements alimentaires et le 4 juillet : sensation de bien-être ; chute de la température ; atténuation des douleurs ; vomissements noirs assez abondants et méléna qui déterminent l'entrée à l'hôpital où ils se produisent à nouveau.

Les 5 et 6 juillet, on note un léger subictère au niveau des conjonctives avec fièvre peu élevée et courbature lombaire ; la langue est chargée au centre, rouge sur les bords ; le ventre est souple mais douloureux à la pression de l'hypogastre ; rien à signaler au foie et à la rate ; pas de dissociation du pouls et de la température.

L'analyse des urines du 5 juillet 1927 indique :

Albumine : absence ; pigments biliaires : traces ; chlorures : 0,40.

Celle du 6 juillet indique : albumine : traces inférieures à 0,10 ; pigments biliaires : présence ; chlorure : 0,46.

7 juillet : abattement mais assez bonne nuit ; teinte sub-ictérique surtout prononcée au niveau des conjonctives ; pas de vomissements ; T. 38°, pouls : 104. Urines : albumine : traces infimes ; chlorures : 0,30 ; pigments biliaires : présence.

8 juillet : nuit bonne ; abattement moindre ; teinte subictérique plus prononcée ; T. 37°8, pouls : 90 ; urines : albumine : 0 ; chlorure : 1,17.

Le 10 juillet, l'ictère diminue ; la convalescence paraît s'installer d'une façon normale, lorsque le 12 juillet se produit du ballonnement du ventre.

A partir de cette date, le ventre reste tendu, ballonné ; la constipation est opiniâtre, parfois absolue ; oligurie prononcée allant certains jours jusqu'à l'anurie. Cet état dure plus d'un mois amenant un état d'amaigrissement extrême, puis une certaine amélioration se produit ; le malade est rapatrié et deux mois après environ, il nous annonce son plein retour à la santé.

Ainsi ce malade avait été vacciné trois semaines environ avant qu'il fut atteint de fièvre jaune ; il a fait une forme grave classique avec vomissements noirs et méléna ; mais de tous nos cas de l'épidémie de 1927, c'est celui qui a présenté le moins d'albumine (traces légères et fugaces) et des complications d'une nature et d'une durée inobservées depuis.

3° Le troisième insuccès de la vaccination vise Mme S... qui s'étant rendue frauduleusement à Tivaouane y fut contaminée ; elle vint faire sa maladie à Thiès où elle mourut le 11 juillet 1927. Elle avait été vaccinée dans le courant de juin, approximativement un mois avant la maladie.

4° Le quatrième insuccès se rapporte au Sergent D... de Rufisque ; il fut atteint et décéda de fièvre jaune le 9 octobre 1927, dix jours après la deuxième vaccination. Ce fut là, le seul cas constaté, à Rufisque en 1927 ; il resta complètement isolé ; une enquête strictement menée ne permit pas de découvrir si D... était allé se contaminer dans les localités voisines de Rufisque où sévissait la fièvre jaune ; l'origine de ce cas est restée mystérieuse,

5° M. G... de Dakar appartenait à la même maison de commerce que le malade objet de l'observation n° 2. Comme lui, il fut vacciné en juin. C'était un employé ponctuel, sérieux et obéissant ainsi que nous avons pu le constater au cours de l'enquête faite au début de juillet à la S. C. O. A. ; il mangeait et couchait sous grillage. Mais il avait la gérance d'un magasin situé dans une zone contaminée ; c'est là vraisemblablement qu'il contracta une fièvre jaune classique, à laquelle il succomba le 14 octobre 1927.

6° Le sixième insuccès vise M. L..., vacciné un mois environ avant d'être atteint (15 octobre 1927) d'une fièvre jaune de moyenne gravité terminée par la guérison.

7° Enfin le dernier insuccès se rapporte à un employé des postes de Tivaouane, vacciné en juin, décédé le 1^{er} novembre 1927 après avoir présenté des symptômes très rapides, qui furent d'abord attribués à l'accès pernicieux et qu'une enquête rétrospective mit sur le compte de la fièvre jaune.

III. — *Emploi du sérum de Noguchi.*

Le sérum de NOGUCHI a toujours été utilisé en injections intraveineuses.

Le tableau suivant donne l'indication du mode d'emploi, du moment de la maladie où a été faite l'injection, des doses injectées, du total du sérum injecté et du résultat obtenu.

L'action du sérum sur l'évolution de la maladie, peut se résumer de la manière suivante :

Observation 1. — Début de la maladie le 31 mai à 9 h. ; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 1^{er} juin à 11 h. : 50 cm³ ; 2^e injection le 2 juin à 11 h. : 50 cm³ ; 3^e injection le 3 juin à 11 h. : 50 cm³.

Aucune influence apparente sur l'évolution de la maladie ; l'albumine ne dépasse pas 1 g. Guérison, convalescence rapide.

Observation 2. — Début de la maladie le 5 juillet à 10 h. ; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 9 juillet à 10 h. : 25 cm³ ; 2^e injection le soir : 25 cm³ ; 3^e et 4^e injections semblables le 10 juillet ; 5^e et 6^e injections semblables le 11 juillet.

Aucune influence apparente sur l'évolution de la maladie. Guérison, convalescence lente.

Observation 3. — Début de la maladie le 20 juillet après le réveil ; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 22 juillet à 15 h. : 25 cm³ ; le 23 juillet : 25 cm³ le matin et 25 cm³ le soir ; le 24 juillet : 25 cm³ le matin et 25 cm³ le soir ; le 25 juillet : 25 cm³ le matin et 25 cm³ le soir. Aucune

Utilisation du sérum de Noguchi.

Mode d'emploi	Epoque de la maladie où s'est faite l'utilisation.	N° des observations	Doses	Total	Résultats
Petites doses continues	Début du 5 ^e jour 2 jours et 8 h. 2 jours et 18 h. 1 jour et 8 h.	Obs. 2 » 3 » 4 » 5	25 cm ³ le matin + 25 cm ³ le soir Id. Id.	150 cm ³ 175 » 150 » 150 »	Guérison Guérison Décès Décès
Type Noguchi	3 jours et 8 h. A la 48 ^e h.	» 6 » 7	25 cm ³ le matin + 25 cm ³ le soir 25 cm ³ le jour + 25 cm ³ le lendemain	50 » 50 »	Décès Décès
Doses accentuées	A la 26 ^e h. 2 jours et 3 h. Début du 3 ^e jour	» 1 » 8 » 17	50 cm ³ le jour + 50 le lendemain + 50 le surlendemain 25 le jour + (50 + 50) le lendemain + (50 + 50) le surlend. + 25 = (25 + 25) le jour + 50 le lendemain	150 » 275 » 100 »	Guérison Décès Décès
Attaques à 50 cm ³	A la 28 ^e h. Début du 4 ^e jour 2 jours et 5 h. 2 jours et 3 h.	» 10 » 18 » 16 » 9	50 cm ³ le jour + 50 le lendemain Id. Id. (50 + 50) le jour + (50 + 50) le lendemain	100 » 100 » 100 » 200 »	Guérison Décès Guérison Décès
Attaques à 100 cm ³	A la fin du 3 ^e jour 2 jours et 8 h. 2 jours et 16 h. 2 jours et 18 h. 2 jours et 20 h.	» 11 » 13 » 12 » 14 » 15	100 cm ³ 100 le jour + 100 le lendemain + 25 le surlendemain 100 cm ³ 100 cm ³ 100 le jour + 100 le lendemain	100 » 225 » 100 » 100 » 200 »	Décès Guérison Décès Décès Décès

influence apparente sur l'évolution de la maladie. Guérison; convalescence rapide.

Observation 4. — Début le 20 juillet; 1^{re} injection de Noguchi le 23 juillet 25 cm³ matin, 25 cm³ le soir; le 24 juillet 25 cm³ le matin, 25 cm³ le soir; le 25 juillet le matin 25 cm³, le soir 25 cm³. Aucune influence sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 5. — Début le 26 juillet au réveil; 1^{re} injection de Noguchi le 27 juillet vers 16 h.: 25 cm³; le 28 juillet 25 cm³; le 29 juillet 25 cm³ le matin, 25 cm³ le soir; le 30 juillet 25 cm³ le matin, 25 cm³ le soir.

Aucune influence apparente sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 6. — Début dans la nuit du 21 au 22 juillet. Injection de sérum de Noguchi le 23 juillet, matin 25 cm³, soir 25 cm³.

La maladie évolue normalement avec chute progressive de la température et diminution progressive de l'albumine, mais décès par complications pulmonaires.

Observation 7. — Début dans la journée du 31 juillet; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 2 août, matin 25 cm³; 2^e injection le 3 août 25 cm³.

Aucune influence sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 8. — Début le 1^{er} août au réveil; 1^{re} injection de sérum de Noguchi 25 cm³ le 3 août à 10 h.; 2^e et 3^e injections le 4 août 50 cm³ le matin et 50 cm³ le soir; 4^e et 5^e injections le 5 août 50 cm³ le matin, 50 cm³ le soir; 6^e injection le 6 août 50 cm³.

Aucune influence sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 9. — Début de la maladie le 2 août au réveil; 1^{re} injection de Noguchi le 4 août à 10 h.: 50 cm³; 2^e injection le 4 août au soir 50 cm³; 3^e et 4^e injections le 5 août: 50 cm³ le matin et 50 cm³ le soir.

Aucune influence sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 10. — Début de la maladie le 2 août au réveil; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 3 août à 10 h.: 50 cm³; 2^e injection le 4 août 50 cm³. Chute progressive de la température, après la 2^e injection; chute de l'albumine après la 2^e injection. Guérison; convalescence rapide.

Observation 11. — Début de la maladie le 3 août au soir. Une seule injection de Noguchi de 100 cm³ le 6 août au soir.

Décès le 16 août, la température ayant diminué progressivement jusqu'à devenir normale, l'albumine n'ayant pas dépassé 1 g. mais aucune action sur les vomissements noirs persistants ayant entraîné la mort.

Observation 12. — Début de la maladie le 24 août vers 2 h. Une seule injection de 100 cm³ de sérum de Noguchi le 26 août au soir.

Aucune influence apparente sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 13. — Début dans la nuit du 23 au 24 août; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 26 août à 9 h.: 100 cm³ en une injection; 2^e injection de 100 cm³ le 27 août; injection de 25 cm³ le 28 août.

Aucune influence apparente sur l'évolution de la maladie. Guérison. Convalescence lente.

Observation 14. — Début le 24 août. Une seule injection de sérum de Noguchi le 27 août à 11 h. : 100 cm³.

Aucune influence sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 15. — Début le 28 août à 22 h. ; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 31 août à 16 h. : 100 cm³ ; 2^e injection de 100 cm³ le 1^{er} septembre.

Aucune influence apparente sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 16. — Début le 30 août à 11 h. ; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 1^{er} septembre à 16 h. ; 50 cm³ ; 2^e injection de 50 cm³ le 2 septembre à 16 h.

Aucune influence apparente sur l'évolution de la maladie. Guérison. Convalescence lente.

Observation 17. — Début le 1^{er} septembre ; 1^{re} injection de sérum de Noguchi le 3 septembre, matin 25 cm³ ; 2^e injection soir 25 cm³ ; le 4 septembre 3^e injection 50 cm³ en une seule injection.

Aucune influence apparente sur l'évolution de la maladie. Décès.

Observation 18. — Début de la maladie le 10 septembre au réveil ; 1^{re} injection de 50 cm³ de sérum de Noguchi le 12 septembre à 9 h. ; 2^e injection de 50 cm³ le 13 septembre à 9 h.

Ascension thermique le soir de l'injection, diminution de l'albumine, chute de la température mais décès par complications nerveuses.

*
* *

Les réactions propres au sérum de NOGUCHI ont paru être les suivantes :

a) Sensation d'un goût « crottin de cheval » accusée peu après l'injection par divers malades ;

b) effet de calme, de sédation, de l'agitation, particulièrement sensible chez le malade faisant l'objet de l'observation 8 qui le portait à réclamer de nouvelles injections ;

c) dans 2 cas (Obs. 1, Obs. 16) l'injection a provoqué des vomissements, dans 1 cas (Obs. 10) on a noté des nausées après l'injection ;

d) dans quelques cas, légère oppression après l'injection ;

e) dans 1 cas (Obs. n° 1) manifestations discrètes d'urticaire, vite disparues, 2 jours après la première injection ; dans 2 cas urticaire généralisé avec prurit intense, survenu 8 jours après la première injection (Obs. 3) et 9 jours après la première injection (Obs. 11) ;

f) dans un cas (Obs. 18) l'injection de sérum a été suivie d'une élévation de température.

La fièvre récurrente au Maroc Le Spirochète marocain, مرس

Par P. REMLINGER et J. BAILLY.

Historique.

L'existence de la fièvre récurrente, signalée dès 1876 en Algérie par ARNOULD d'après des documents cliniques, a été démontrée bactériologiquement en 1902 à Constantine par BILLET et l'année suivante à Tunis par LAFFORGUE. A cette époque elle était inconnue dans l'Empire Chérifien et M. L. RAYNAUD dans son *Etude sur l'Hygiène et la Médecine au Maroc* (1) la passe complètement sous silence. « Nous n'avons jamais, par nos moyens d'investigation clinique restreints, été mis sur la voie de l'existence probable des fièvres récurrentes » écrit de même M. DOUZANS (2). C'est incontestablement Miss GABRIELLE RUTH BREEZE (3), médecin du dispensaire Anglais de Tanger qui a, la première, sinon observé, du moins publié, les premiers cas de récurrente dans l'Empire Chérifien. Nous sommes en 1907-1908, Miss BREEZE vit à Tanger très retirée. Elle n'a pas eu connaissance des travaux parus sur le spirille d'OBERMEIER dans l'Afrique du Nord. Par contre, les journaux médicaux anglais sont pleins de détails sur la « fièvre récurrente Africaine dont MM. DUTTON et TODD viennent de montrer la transmission par *Ornithodoros moubata* et à laquelle la mort de DUTTON (27 février 1905) a donné une si triste actualité. Miss BREEZE se trouve ainsi amenée très naturellement à rattacher à la maladie de DUTTON les cas qu'elle a observés au Maroc, c'est-à-dire en Afrique. C'est du reste une opinion qui nous apparaît aujourd'hui moins erronée qu'en 1911 lorsque son auteur nous la communiqua oralement. Publié en anglais, le travail de Miss BREEZE demeura, par un juste retour, complètement ignoré des médecins français et, chose curieuse, à Tanger même car, deux années plus tard, on pouvait lire sous la signa-

(1) L. RAYNAUD. *Etude sur l'hygiène et la médecine au Maroc*, Alger, Imprim. typog. et lithog., S. LÉON, 1902.

(2) DOUZANS. *Memoire sur la nosologie marocaine avant le protectorat*, 1906-1908. *Avenir médical*, 1^{er} mai et 1^{er} juin 1913 et brochures de 16 pages. Typographie et lithographie, LÉON SEZANNE, Lyon 1913.

(3) GABRIELLE RUTH BREEZE. Relapsing fever in Tangier, Morocco. *Journ. of trop. Med. a. Hyg.*, t. XII, juin 1908, p. 243.

ture de M. HERZEN (1), « la fièvre récurrente et la fièvre jaune sont totalement inconnues et, que nous sachions, ces maladies n'ont jamais été rencontrées au Maroc ».

Cependant, presque à la même époque (de mai à novembre 1909) un futur Maître de la Physiologie M. TOURNADE, observait à Bou Znika chez les soldats du Corps de Débarquement de Casablanca appartenant aux 4^e zouaves, 2^e et 4^e tirailleurs, 2^e étranger, 3^e spahis, 20^{es} sections d'infirmiers et de C. O. A. 18 cas de fièvre récurrente. Particularité fort curieuse et où il y a peut-être plus qu'une simple coïncidence, dans ce même poste militaire de Bou Znika la peste et le typhus exanthématique allaient presque au même moment et à plusieurs reprises manifester également leur présence et c'est encore à Bou Znika que M. VELU devait en 1919 découvrir *Ornithodoros maroccanus*. Dans deux notes communiquées à la Société de Biologie (2). M. TOURNADE a étudié l'hématologie de la fièvre récurrente, opposé sa polynucléose et sa résistance globulaire à la mononucléose et à la fragilité des globules rouges dans le paludisme et montré que *Mus decumanus*, réfractaire à la maladie, était susceptible de contracter celle-ci s'il était procédé au préalable à l'ablation de la rate. Il a inspiré enfin la thèse de DETIS (3) où les observations de ces 18 malades sont relatées avec détails, mais détails d'ordre surtout hématologique. En présence de quelle fièvre récurrente, et de quel spirille M. TOURNADE s'est-il trouvé à Bou Znika en 1909? Fièvre récurrente à poux ou à tiques? Spirille d'OBERMEIER ou spirille marocain? Il est bien difficile de l'établir rétrospectivement. Le petit nombre des accès (4), la guérison rapide par l'arsénobenzol à tel point que celui-ci a paru « être le spécifique du spirille comme la quinine est celui du paludisme » sont en faveur de la première hypothèse; la rareté de l'ictère (un seul cas) est en faveur de la seconde. Le titre d'une des notes de M. TOURNADE montre que, comme Miss BREEZE, il a cru tout d'abord avoir affaire au spirochète de DUTTON. Des doutes lui sont venus ensuite ainsi que le prouvent les phrases suivantes

(1) HERZEN. Notes et réflexions sur la nosologie du Maroc (*Revue suisse de médecine*, 1911, nos 4, 5 et 6).

(2) ANDRÉ TOURNADE. Rôle protecteur de la rate contre l'infection expérimentale de *Mus decumanus* par le spirille de DUTTON. *Soc. de Biol.*, t. LXXI, p. 267 (29 juillet 1911) et Etude hématologique de la fièvre récurrente. *Soc. de Biol.*, t. LXXI, p. 643 (16 décembre 1911).

(3) GEORGES DETIS. Contribution à l'étude de la fièvre récurrente. Recherches hématologiques. Thèse de Lyon, 1910-1911. Mâcon, PROTAT frères imprimeurs, 1911.

(4) Un seul accès deux fois; deux accès huit fois; trois accès quatre fois; quatre accès une fois; cinq accès trois fois.

de la thèse de DETIS : « D'après les observations que nous rapportons, l'allure clinique s'est offerte tantôt grave, tenace ; tantôt bénigne, éphémère. De même les spirilles se déclaraient abondants dans le sang circulant ou au contraire très rares. Il faut donc admettre ou bien que *l'épidémie observée relevait à la fois de deux sortes de spirilles et alors il faudrait décrire plusieurs espèces africaines* (1) ou bien, ce qui est plus vraisemblable, que le même spirille peut indifféremment provoquer des cas cliniquement susceptibles de différences, sans doute en fonction du terrain ». A vingt ans de distance, ce passage revêt une certaine allure prophétique fort intéressante.

L'année 1914 marque la parution de travaux consacrés à des cas de fièvre récurrente observés aux deux pôles opposés du Maroc. M. BILLET (qui 12 ans auparavant avait découvert la maladie à Constantine) signale sa présence au Maroc Oriental et lui consacre, en collaboration avec M. GRENIER, un important mémoire (2). Du 31 janvier au 19 avril 1914 tant à Guercif qu'à Taourirt, à Oudjda, etc., il n'a pas observé moins de 72 cas de récurrente, 52 chez des indigènes et 20 chez des Européens. MM. BILLET et GRENIER attribuent la maladie à *Spirochæte berbera*, c'est-à-dire à la variété oranais du spirille d'OBERMEIER, séparée de celui-ci par la séro-réaction, le phénomène de Pfeiffer et les expériences d'immunité croisée (SERGENT et FOLEY) M. GRENIER (3) réussissait — même par voie sous-cutanée — à infecter le lapin tandis qu'il obtenait des résultats négatifs chez le cobaye, le rat, le moineau... L'observation publiée par M. FOLLY (4) d'un cas de fièvre récurrente à Bou Denib ; les nombreux cas (une centaine environ) vus à Safsafat par M. ALLAIN TRESVAUX DU FRAVAL (5) rentrent dans la même catégorie de faits. La fréquence de l'ictère, l'extrême bénignité du pronostic ; la limitation des accès fébriles à deux ; l'absence de réceptivité du cobaye, la sensibilité du lapin (6) permettent rétrospectivement de rapporter à peu près

(1) Le membre de phrase mis ici en italiques n'est toutefois pas en italiques dans le texte.

(2) BILLET et GRENIER. La fièvre récurrente au Maroc Oriental. Com. à la Soc. de Pathol. Exotique, mai 1914, pp. 382-384. Même travail présenté par LAVERAN à l'Acad. de Médecine le 23 juin 1914.

(3) GRENIER. Etude expérimentale de *Spirochæte berbera*. Com. à la Soc. de Pathol. exotique, 8 juillet 1914, pp. 565-568.

(4) FOLLY. Note sur un cas de fièvre récurrente à Bou Denib (Maroc oriental). Com. à la Soc. de Médecine Mil. française, le 18 juin 1914.

(5) ALLAIN TRESVAUX DU FRAVAL. Huit mois à Safsafat (Maroc Oriental). Thèse de Paris, 1915.

(6) « Il semble que l'infection du lapin se traduise de façon plus manifeste mais plus brève avec le spirochète d'OBERMEIER qu'avec les autres » (C. NICOLLE et ANDERSON).

sûrement ces cas à la récurrente mondiale et non à l'affection qui sera décrite plus tard sous le nom de : récurrente Espagnole.

Cependant, au Maroc occidental, la fièvre récurrente continuait d'être observée chez les militaires du Corps de débarquement de Casablanca et M. JOB lui consacrait deux communications à la Société médicale des hôpitaux de Paris (1). A côté de nombreux cas bénins, il observait un cas d'association de fièvre récurrente et de syphilis hépato-splénique qui se terminait par la mort. A ce moment du reste, l'affection était rencontrée dans presque toutes les villes de la côte occidentale du Maroc et cet historique serait inexact si nous ne faisons remarquer que le nombre des cas publiés est certainement très inférieur à celui des cas observés. En effet, considérée comme déterminée par le spirille d'OBERMEIER ou par un organisme très voisin, la récurrente est tenue, en raison de sa fréquence en Europe, de sa bénignité, des nombreux travaux dont elle a déjà été l'objet comme une affection de peu d'intérêt et sur laquelle on éprouve quelque scrupule à retenir l'attention du public médical. C'est ainsi que MM. HORNUS et PIGNET à Casablanca, M. SONDAG à Rabat, nous-même à Tanger n'avons nullement fait état des spirilles qu'à différentes reprises nous avons rencontrés sur des lames de sang adressées pour la recherche des hématozoaires à nos laboratoires respectifs. La fréquence de ces cas est attestée par la mention qu'en donnent des rapports publiés sur le fonctionnement des services. Ainsi à Rabat, sur des lames de sang adressées de la ville ou de l'hôpital au laboratoire de Bactériologie, le spirille d'OBERMEIER est rencontré 23 fois en 1916, 7 fois en 1917 (médecin-major SONDAG); 10 fois en 1919, 10 fois également en 1920 (médecin-major HORNUS). Ajoutons que, dans ces rapports, deux notions nouvelles commencent à apparaître, de nature à inspirer rétrospectivement quelques doutes sur la nature exclusivement « mondiale » de la récurrente marocaine et à faire suspecter, dans certains cas tout au moins, sa nature espagnole. Elles ont trait au petit nombre de spirochètes observés dans les préparations : « un spirille tous les 4 ou 5 champs tout au plus » (SONDAG) et à l'arséno-résistance de certaines formes. Une suspicion analogue est inspirée par une observation

(1) JOB et SALVAT. La fièvre récurrente à l'hôpital militaire de Casablanca, *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1914; JOB et ERTZMANN. Un cas d'association de fièvre récurrente et de syphilis hépato-splénique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 juillet 191.

de M. MARMOTTON (1) où on voit un malade syphilitique faire une poussée de fièvre récurrente malgré le traitement arsénobenzolique, sinon à cause de lui...

Maintenant, d'importantes découvertes vont être faites qui conduiront à envisager au Maroc la fièvre récurrente sous un aspect bien différent de celui qui était jusqu'alors obligatoire et classique. En 1919, M. VELU (2) appelé à examiner des pores piqués par des insectes nocturnes ayant provoqué des ecchymoses étendues, rencontre en extrême abondance dans les interstices des murs de la Kasbah de Bou Znika des *Ornithodores* présentant des caractères très particuliers et auxquels il donne le nom d'*Ornithodorus maroccanus*. MM. SENEVET et VIALATTE (3) complètent sur quelques points la description de M. VELU (3) et émettent l'opinion qu'*Ornithodorus maroccanus* est intermédiaire à *O. turicata* et *O. talaje*. Le parasite qui s'attaque à la fois à l'homme et au porc est ensuite retrouvé en un grand nombre de points du Maroc, de la Chaouia (VELU), des Doukkala et du Maroc Oriental (DELANOË) (4) etc. En 1926, M. SADI DE BUEN (5) montre que la fièvre récurrente espagnole présente un type fébrile qui la rapproche plus de la fièvre récurrente africaine que de la fièvre récurrente européenne. Les malades ont 3-4 accès et parfois davantage. L'affection est arséno-résistante. Enfin et surtout, elle ne se transmet pas par les poux mais par les Chinchorros, lesquels doivent être identifiés à *Ornithodorus maroccanus* Velu. Il propose de désigner sous le nom de *Treponema hispanicum* le Spirille qui la cause. Au cours de leurs beaux travaux sur les Spirochétoses, MM. C. NICOLLE et ANDERSON (6)

(1) MARMOTTON. Deux cas atypiques de fièvre récurrente. *Réunion méd. de Fez*, 5 avril 1924, in *Maroc méd.*, 15 juillet, p. 227.

(2) VELU. Existence au Maroc d'une nouvelle espèce d'*Ornithodorus*. *Soc. de Path. Exotique*, 12 février 1919, pp. 99-104.

(3) SENEVET et VIALATTE. A propos d'*Ornithodorus Maroccanus* Velu, 1919. *Soc. de Path. Exotique*, 8 juin 1921, pp. 331-333.

(4) DELANOË. Au sujet d'*Ornithodorus Maroccanus*, Velu, 1919. *Soc. de Path. Exotique*, 14 juin 1922, pp. 418-420 et les *Ornithodores* au Maroc, *Ac. des Sciences*, 8 avril 1929.

(5) SADI DE BUEN. — Note préliminaire sur l'Epidémiologie de la fièvre récurrente espagnole. *Ann. de Parasitologie*, t. IV, n° 2, pp. 185-195 (1^{er} avril 1926).

(6) C. NICOLLE et ANDERSON. — Sur la présence au Maroc du spirochete de la fièvre récurrente espagnole. *Ac. des Sciences*, 26 mars 1928. Même sujet : Communication aux 2^e Journées Médicales et Vétérinaires Marocaines, avril 1928, in *Maroc Méd.*, 1928.

Nous limitons aux travaux d'intérêt plus particulièrement marocain l'indication bibliographique des nombreux mémoires de C. NICOLLE et ANDERSON consacrés à l'étude des Spirochétoses.

font voir qu'en réalité, le virus espagnol est à la fois transmissible par les tiques et par les poux. La récurrente qu'il détermine apparaît ainsi comme une forme de transition entre les récurrentes européenne et africaine. Dans des tiques provenant des gîtes de Bou Znika et de Mansouria, envoyées à Tunis par M. VELU, MM. C. NICOLLE et ANDERSON trouvent un spirochète qui montre une ressemblance presque parfaite avec le spirochète espagnol. Ils l'appellent *Spirocheta hispanicum* variété *marocanum*. Alors que les recherches d'immunité croisée prouvent que les Spirilles de DUTTON, de la musaraigne, etc., sont bien différents des spirilles espagnol et marocain, ceux-ci convoyés dans la nature par une même tique, doivent être considérés comme appartenant à une même espèce. La souche marocaine est seulement un peu plus virulente que l'espagnole pour le cobaye qui est le réactif par excellence de la maladie. MM. C. NICOLLE et ANDERSON pouvaient prophétiser dans ces conditions, qu'on ne manquerait pas de découvrir au Maroc des cas de fièvre récurrente espagnole. Les événements devaient bientôt leur donner raison. Le premier, M. le Médecin Capitaine CHAMBAT (1) a rapporté que de 1924 à 1927, il avait soigné dans l'Empire Chérifien de nombreux cas de fièvre récurrente mondiale. Presque toujours, l'étiologie, la clinique, la guérison rapide par l'arsénobenzol lui avaient fait porter le diagnostic de la fièvre récurrente à poux. En 1926, au contraire, il a eu l'occasion d'observer à Kenitra chez trois personnes ayant, huit jours auparavant, passé à la campagne une nuit sous la tente, trois cas de récurrente que les caractères cliniques : méningisme, iritis, hémoglobininurie, arsénorésistance permettaient de tenir pour très différents des précédents et de rattacher à la récurrente espagnole. C'est ensuite M. le Médecin-Colonel HORNUS (2) qui montre que, depuis deux ans, la fièvre récurrente manifeste dans la région de Rabat sa présence de façon beaucoup plus active qu'auparavant, ne touchant guère au surplus que les militaires européens (18 cas contre 3 chez des indigènes). En même temps, sa physionomie clinique (nombre de récurrences pouvant atteindre 5 ou 7 ; fréquence des complications oculaires ; arsénorésistance, etc.) la rapproche bien davantage de la récurrente à tiques que de la récurrente à poux. Enfin, à l'Institut Pasteur de Tanger, le 12 juin 1929, alors que la dernière constatation positive analogue remontait à dix ans, il était rencontré des spirilles sur des

(1) CHAMBAT. Fièvre à Tiques marocains. *Maroc Médical*, 15 juillet 1928, pp. 215-217.

(2) HORNUS. Note au sujet de la fièvre récurrente marocaine. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1928, n° 4, pp. 327-331.

lames de sang envoyées pour la recherche des hématozoaires. Renseignements pris, le sang provenait d'un Indigène d'une quarantaine d'années, habitant Tétouan, tombé brusquement malade depuis huit jours, après une partie de chasse effectuée aux environs de la ville, partie de chasse au cours de laquelle le sujet se rappelait avoir été piqué aux jambes par des petits animaux qui lui avaient paru être des tiques. L'affection devait évoluer comme une récurrente espagnole typique (1). Grâce à l'amabilité de M. le docteur CABANIE, il nous fut facile de prélever du sang du malade et de l'inoculer dans le péritoine d'un cobaye. Très rapidement nous avons eu ainsi à notre disposition une souche particulièrement virulente de *Treponema hispanicum* (SADI DE BUEN) ou de *Spirochaeta hispanicum* variété *marocanum* (C. Nicolle et Anderson). Elle devait nous servir à pratiquer toutes les expériences qui seront relatées ci-après.

Avant d'entrer dans leur détail, nous croyons pouvoir résumer ce qui précède en disant que des origines à 1929 il a été observé au Maroc deux sortes de fièvre récurrente : de la fièvre récurrente à poux et de la fièvre récurrente à tiques, ou plus exactement à tiques et à poux. La première s'est montrée plus fréquente dans le Maroc oriental ; la seconde dans le Maroc Occidental. La première a surtout été observée pendant les premiers temps de notre occupation, tandis que, depuis quelques années, la deuxième tend nettement à l'emporter en fréquence. C'est surtout à l'étude de cette dernière qu'est consacré le présent travail. Nous la désignerons sous le nom de : *Fièvre récurrente hispano-marocaine*, de même que, par abréviation et sans préjuger du nom scientifique qui doit lui être attribué, nous appellerons : *Spirille marocain* le microorganisme qui la cause.

Symptômes et Diagnostic

Le Diagnostic de la Fièvre Récurrente Hispano-Marocaine doit naturellement se faire en deux temps :

- 1^o S'agit-il d'une Fièvre Récurrente ?
- 2^o Est-elle du type Hispano-Marocain ?

1^o) S'AGIT-IL D'UNE FIÈVRE RÉCURRENTE

La symptomatologie générale de la récurrente avec son début brusque, sa température qui atteint d'emblée 39-40 ; sa céphalée,

(1) Cette observation sera publiée *in extenso* dans les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*.

Fièvre récurrente mondiale
et spirille d'ONANEMER

- 1) S'observe pendant les saisons froides (pronostic plus grave) comme pendant les saisons chaudes.
- 2) S'observe chez la femme (où elle s'accompagne souvent d'avortement) comme chez l'homme.
- 3) Transmise par le pou.
- 4) Accès en général au nombre de deux.
- 5) Durée des accès : 5 à 7 jours.
- 6) Fréquence de l'ictère (s'observe dans un quart des cas au cours de certaines épidémies).
- 7) Accidents méningés et oculaires exceptionnels.
- 8) Cède très rapidement aux préparations arsenicales.
- 9) Pronostic bénin.
- 10) Nombreux spirilles dans le sang (souvent plusieurs par champ).
- 11) Le cobaye est très peu sensible.
- 12) L'homme et le singe paraissent seuls réceptifs. On arrive cependant à infecter la souris et aussi le rat et le lapin mais en passant au préalable par le singe.
- 13) Spirille peu épais — 8 μ — 2 à 3 tours de spire faiblement ondulés.
- 14) Spirille moins mobile que le spirille marocain.

Fièvre récurrente africaine (*Tick fever*)
et *Spirillum duttoni*

- 1) S'observe en toutes saisons.
- 2) Paraît également fréquente dans les deux sexes.
- 3) Transmise par *Ornithodoros moubata*.
- 4) Deux accès en général. Mais les malades peuvent n'en avoir qu'un.
- 5) Durée des accès : 1 à 3 jours.
- 6) Ictère assez fréquent.
- 7) Rareté des accidents méningés et oculaires.
- 8) Arséno-résistance marquée.
- 9) Pronostic moins bénin.
- 10) Spirilles moins nombreux (rarement plusieurs dans un même champ).
- 11) Le cobaye est moyennement sensible.
- 12) La maladie est transmissible à la souris, au rat, au lapin. Chez celui-ci on n'observe toutefois qu'une affection inapparente.
- 13) Spirille en général épais — 10 μ — 2 à 3 tours de spire largement ondulés.
- 14) Spirille moins mobile que le spirille marocain.

Fièvre récurrente hispano-marocaine
et spirille marocain

- 1) Maladie de la saison chaude. Apparaît avec le paludisme et disparaît avec lui.
- 2) Beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme.
- 3) Transmise à la fois par *Ornithodoros maroccanus* par le pou et peut-être (Hornus) par d'autres insectes.
- 4) 4 à 5 accès et davantage.
- 5) Durée des accès : 1 à 3 jours.
- 6) Pas d'ictère.
- 7) Fréquence des accidents méningés et oculaires (lritis).
- 8) Arséno-résistance très marquée.
- 9) Pronostic très bénin.
- 10) Spirilles peu nombreux (un sur 4/20 champs, nécessité de la goutte épaisse).
- 11) Le cobaye est extrêmement sensible.
- 12) La maladie est facilement transmissible à la souris, au rat, au lapin.
- 13) Spirille très fin de 10 à 15 μ 4 à 6 tours de spire.
- 14) Spirille très mobile (triple mouvement de vrille, de flexion et d'ondulation).

sa rachialgie, sa courbature intense, son anorexie, son hypertrophie de la rate, le tout suivi d'une rémission brusque et plus ou moins longue à laquelle succèdent un ou plusieurs accès semblables au premier est trop connue pour que nous la décrivions à nouveau. Il faut savoir cependant qu'à côté de ces formes qui simulent le paludisme, il en est d'autres — infiniment plus rares du reste — où la fièvre continue et l'état gastrique rappellent la fièvre typhoïde. Nous nous souvenons d'avoir été, en 1919, prié de venir constater *de visu* la « faillite du séro-diagnostic T. A. B. ». Il s'agissait d'un malade atteint depuis près de dix jours d'une fièvre élevée avec état saburral et agitation qui pouvait en effet en imposer pour un état typhique. L'examen du sang sur lames immédiatement pratiqué dans l'hypothèse d'une fièvre continue palustre montra, au lieu d'hématozoaires, des spirilles de récurrente et l'affection céda, comme par enchantement, à une injection intraveineuse d'arsénobenzol. Que la fièvre récurrente se présente sous la forme d'une fièvre intermittente ou continue, nous en avons assez dit pour montrer que le diagnostic est difficile à faire d'après les seules données cliniques et que l'examen du sang est indispensable. On peut faire un examen à l'état frais. Une goutte de sang est étalée en couche mince entre lame et lamelle et examinée à l'ultra-microscope ou encore au microscope ordinaire mais à un fort grossissement et en diaphragmant afin de ne pas avoir une lumière trop forte. L'attention est tout d'abord attirée par ce qui paraît être une mobilité des globules rouges. Un peu de persévérance permet, dans l'intervalle des globules, de reconnaître les spirilles et d'étudier les mouvements qui les animent. Malgré la rapidité de ceux-ci, il est même possible de distinguer, tout au moins s'il s'agit du spirille marocain :

1° Un mouvement spiralé par lequel le parasite paraît progresser dans le plasma à la façon d'une vrille dans un solide.

2° Des flexions brusques de tout le corps produisant de subits changements de direction.

3° Des ondulations sinusoïdes sur place, le parasite restant fixé par une extrémité sur un érythrocyte. C'est dans cette dernière position qu'on le rencontre le plus fréquemment.

Les mouvements imprimés aux hématies voisines par les ondulations du spirille attirent immédiatement l'attention et permettent de porter le diagnostic avant la découverte du spirille lui-même, souvent assez difficile à apercevoir sans coloration.

On peut mélanger à une goutte de sang du malade un peu d'encre de Chine, étaler et sécher. On réalise ainsi un fond

noir artificiel sur lequel les parasites se détachent en blanc avec un faux air de streptocoques en longues chaînettes.

Mieux, le sang étalé sur des lames de verre, comme s'il s'agissait d'une recherche d'hématozoaires est coloré par le GIEMSA, le TRIBONDEAU ou, plus simplement par le violet de gentiane phéniqué ou la fuchsine de Ziehl. Dans l'intervalle des globules rouges, on trouve d'ordinaire avec facilité — le spirille caractéristique. Cependant, particulièrement s'il s'agit de fièvre récurrente hispano-marocaine, le spirille peut être très rare et il est possible que de nombreux champs microscopiques doivent être examinés avant que ne soit rencontré un seul parasite. Les examens en goutte épaisse sont alors susceptibles de rendre de grands services. La lame de sang, fixée par la chaleur, est traitée pendant dix secondes par une solution d'acide acétique à 5 o/o qui dissout l'hémoglobine. On sèche rapidement puis on expose quelques instants aux vapeurs d'ammoniaque; on teinte avec le violet de gentiane ou la fuchsine et on lave (GÜNTHER). Les globules rouges restent incolores. Seules prennent la matière colorante les globules blancs et les spirilles. Dans ces préparations le spirille marocain, se présente souvent sous une forme entortillée, pelotonnée à la production de laquelle le mode de fixation employé ne paraît pas étranger. Sous l'influence d'une fixation un peu brutale par la chaleur ou par l'alcool absolu, ce spirochète très fin, sensiblement plus fin semble-t-il que le spirille d'ÖBERMEIER ou celui de DUTTON s'enroule souvent sur lui-même, se pelotonne en forme d'écheveau, tandis qu'avec une fixation plus délicate, à l'alcool-éther par exemple, on obtient de belles lignes, déployées, sineuses et présentant ordinairement de 4 à 6 tours de spire élégantes et flexueuses à souhait.

2° LA FIÈVRE RÉCURRENTE EST-ELLE DU TYPE HISPANO-MAROCAIN ?

Le diagnostic de fièvre récurrente ayant été posé, il n'est nullement indifférent de savoir à quelle variété de la maladie on a affaire. Le pronostic, la prophylaxie, le traitement sont également intéressés à cette précision du diagnostic. Ainsi que nous l'avons vu, les cas de fièvre récurrente observés au Maroc ont été attribués les uns à la Tick Fever (BREEZE, TOURNADE, DETIS); d'autres à la récurrente mondiale (BILLET, GRENIER, TRESVAUX DU FRAVAL... etc.); d'autres enfin (CHAMBET, HORNUS, REMLINGER et BAILLY) à la récurrente hispano-marocaine. Les caractères épidémiologiques, cliniques et bactériologiques capables d'apporter une solution à ce problème ne peuvent, croyons-nous, que gagner en concision et en clarté à être expo-

sés sous forme de tableau synoptique. On trouvera celui-ci ci-contre.

Il s'en faut de beaucoup que tous les éléments dont se compose ce tableau différentiel aient une valeur égale.

Il semble que, par ordre d'importance, on puisse classer ces facteurs de la façon suivante :

1^o Espèce de l'animal inoculateur;

2^o Degré de sensibilité du cobaye;

3^o Degré de l'arséno-résistance;

4^o Nombre de récurrences;

5^o Présence ou absence d'ictère, d'accidents oculaires ou méningés;

6^o Autres éléments.

Le spirille marocain, le spirille de la récurrente mondiale et le spirille de Dutton appartiennent enfin à des groupes spirillaires particuliers qu'on peut déterminer par des épreuves d'immunité croisée et la recherche de la réaction agglutinante. L'agglutination est d'un emploi plus aisé que les expériences d'immunité et c'est elle qui permet le mieux de juger de la parenté des divers spirochètes. On suivra pour sa recherche la technique très précise indiquée par HÉLÈNE SPARROW, UGO LOMBROSO et MARIO LAPIDARI (1). Toutefois, MM. C. NICOLLE et ANDERSON insistent beaucoup sur ce qu'il ne faut pas exagérer l'importance de ces deux méthodes de différenciation : « Les spirochètes, disent-ils, ont une tendance générale à s'individualiser et à former au point de vue des réactions d'immunité des types distincts les uns des autres. Et cette tendance à l'individualisation qui est générale chez les spirochètes est surtout marquée chez les spirochètes du Maroc ». Le spirochète de Dutton appartient avec celui de la MUSARAIGNE à un groupe qui, au rebours des autres spirochètes récurrents connus, offre une unicité remarquable. Le spirille d'OBERMEIER forme, avec de nombreux autres spirilles, un autre groupe qui présente une unicité déjà moindre. Le *Sp. hispanicum* de la récurrente d'Espagne, le *Sp. hispanicum* var. *Maroccanum* des ornithodores du Maroc (Mansouria); le *Sp. hispanicum* var. *Maroccanum* de Bou Znika (HORNUS) constituent avec *Sp. sogdanium* transmis par *Ornithodoros papillipes*, un troisième groupe où la tendance à l'individualisation est poussée au maximum. Des expériences d'immunité croisée et la recherche des propriétés agglutinantes

(1) HÉLÈNE SPARROW, UGO LOMBROSO et MARIO LAPIDARI. Etude comparative de quelques spirochètes récurrents par la méthode de l'agglutination. *Arch. de l'Inst Pasteur de Tunis*, déc. 1928, pp. 279-294.

peuvent permettre d'établir si un spirille isolé au Maroc appartient à l'un ou à l'autre de ces trois groupes mais une fois qu'on a déterminé si un spirochète appartient à un groupe marocain, il est inutile de pousser plus loin. Il serait superflu — sinon nocif — de poursuivre des expériences qui pourraient fournir des résultats contestables... par exemple « montrer que tous les spirochètes d'un même groupe forment des espèces différentes ». Nous nous sommes scrupuleusement conformés pour notre part à ces judicieux conseils de MM. NICOLLE et ANDERSON. Ayant isolé, chez un malade atteint, après avoir été piqué par des tiques, de fièvre arséno-résistante à récurrences multiples, un spirille très pathogène pour le cobaye, nous avons estimé que nous nous trouvions certainement en présence d'un *Spirochaeta hispanicum* variété *Marocanum*. Nous nous sommes gardés d'« aller plus loin » et de chercher « les limites illusoires des espèces ou chicanières des variétés ».

Animaux réceptifs et animaux réfractaires.

Ainsi que l'ont montré MM. C. NICOLLE et ANDERSON, le cobaye est l'animal réactif par excellence du virus récurrent espagnol et, quelle que soit la quantité de sang inoculée aucun cobaye neuf ne se montre réfractaire à la maladie. MM. C. NICOLLE et ANDERSON ont vu également que l'affection était transmissible à l'homme, au singe, à la souris, au rat blanc (3 obs.) au hérisson (affection inapparente), à l'âne et au mouton (affection inapparente déterminée par l'inoculation intracérébrale). Ils ont obtenu des résultats négatifs chez le porc et la poule. Nous avons surtout cherché à reproduire la maladie chez les animaux sur lesquels nos éminents collègues n'avaient pas ou n'avaient que peu expérimenté.

HÉRISSON

On savait que le hérisson réfractaire au spirochète de la musaraigne. A notre connaissance, l'action sur lui des autres spirilles récurrents n'avait pas encore été recherchée. Une inoculation faite à la fois sur la conjonctive et dans les fosses nasales a donné un résultat négatif tandis que nous avons eu deux succès avec l'inoculation intrapéritonéale.

Expérience 1. — Le 4 juillet, on inocule dans le péritoine d'un hérisson 1 cm³ 1/2 de sang de cobaye renfermant des spirilles. Dans le sang du hérisson, ceux-ci sont constatés pour la première fois le 7 juillet (3^e jour),

Même constatation le lendemain (un spirille sur 3-4 champs microscopiques). Même constatation encore le 15 juillet, 8 jours après la première, 11 jours après l'inoculation. Ce jour-là, l'animal n'attire l'attention par aucun symptôme. Aussi est-on très surpris de le trouver mort le lendemain matin. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Des frottis sont faits avec les divers organes pour la recherche des spirilles. Résultat négatif.

Expérience 2. — Le 26 juillet, on inocule dans le péritoine d'un hérisson $1/2$ cm³ de sang de cobaye renfermant des spirilles. Le 29 juillet (3^e jour) apparition des parasites dans le sang de l'animal inoculé. Les spirilles sont plus abondants le lendemain (un tous les deux ou trois champs). Une dernière constatation positive est faite le 9 août (11 jours après la première et 14 après l'inoculation). Le 11 août, l'animal succombe à la gangrène accidentelle d'une patte. A l'autopsie, on fait des frottis avec le sang, les organes, la moelle osseuse. On ne trouve aucun spirille.

CHIEN

Il est assez difficile de triompher de la résistance naturelle du chien au virus récurrent espagnol. On y parvient néanmoins en s'adressant à de très jeunes animaux ou, chez l'adulte, en associant la voie intrapéritonéale et la voie intracérébrale. Neuf expériences nous ont donné cinq résultats négatifs (voie péritonéale : quatre fois ; voie intracérébrale : une fois) et quatre résultats positifs (voie péritonéale : une fois ; voie cérébrale trois fois). Voici résumées ces observations.

Expérience 3. — Le 29 juin on inoculé dans le péritoine d'un tout jeune chiot (4 jours) 1 cm³ de sang de cobaye renfermant des spirilles. Le 1^{er} juillet (3^e jour), les parasites sont très nombreux dans le sang. Mêmes constatations positives les 3, 4, 8, 10, 11 juillet. Les 10 et 11 juillet, les spirilles sont extrêmement nombreux. Chaque hématie est, pour ainsi dire, pourvue d'un spirille qui semble lui adhérer par une extrémité l'autre étant libre et flottante dans le plasma. On rencontre par ailleurs de véritables pelotons de spirilles et d'hématies. Le 11, le petit chiot est très malade. Depuis le matin, il fait entendre des cris plaintifs ; il ne tète plus sa mère et peut à peine se déplacer. Il meurt le 12 au matin. La mère fait disparaître dans le jardin le petit cadavre. On ne parvient pas à le retrouver en sorte que l'autopsie ne peut être pratiquée.

Expérience 4. — Le 16 août, on inocule après trépanation dans le cerveau d'un jeune chien né à l'Institut et âgé de 52 jours, $2/10$ de cm³ de sang de cobaye défibriné et renfermant des spirilles. Le lendemain, 22 h. après l'inoculation, l'animal est trouvé dans un état de prostration très accentué. Il ne peut se tenir sur ses pattes et est étendu en décubitus latéral ; il a le muflle sec et pousse de petits cris plaintifs. L'examen du sang montre de nombreux spirilles 5 à 6 par champ microscopique. On trouve l'animal mort le 18 au matin. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Le sang du cœur renferme de très nombreux spirilles : une vingtaine par champ.

Expérience 5. — Le 20 août, on injecte après trépanation en plein hémisphère cérébral, $3/10$ de cm^3 de sang de cobaye renfermant des spirilles à un jeune chien né à l'Institut et âgé de 56 jours. Les 21, 22 et 23 août, l'examen du sang est négatif. Le 24 (4^e jour), l'animal jusque-là bien portant apparaît tout à coup très malade. Il ne mange plus et a de la peine à se déplacer. Il présente en outre une conjonctivite purulente double. Pas d'iritis. Les spirilles jusque-là absents se rencontrent dans le sang en grand nombre (4 à 5 par champ). L'animal est trouvé mort le 25 au matin. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Les frottis de foie, de rate et même de sang ne montrent aucun spirille. Ceux-ci paraissent avoir complètement disparu de l'organisme.

Expérience 6. — Le 6 septembre, on prélève à un cobaye, par ponction cardiaque, du sang renfermant des spirilles. On le défibrine puis on en injecte $1/2$ cm^3 dans le cerveau et 1 cm^3 dans le péritoine d'un chien adulte du poids de 4 kg. Aucune particularité à noter jusqu'au 10 septembre. Ce jour-là (4^e à dater de l'inoculation) l'animal présente des signes d'encéphalite. Il tourne en cercle, accuse de la parésie du train postérieur et des secousses cloniques de la tête et de l'encolure. Pas de spirochètes visibles dans le sang. Cependant ce sang, après avoir été défibriné est injecté à la dose de 1 cm^3 dans le péritoine d'un cobaye et celui-ci contracte une spirillose typique. Même état le lendemain. Le 12 septembre (6^e jour) apparition des spirilles dans le sang du chien. L'animal présente toujours une paraplégie incomplète qui ne l'empêche pas de tourner en cercle.

13 septembre : Paralysie complète rendant la station debout impossible. Le chien demeure couché sur le côté. Nombreux spirilles dans le sang.

14 septembre : Légère amélioration. Si on place l'animal debout, il maintient seul son équilibre mais hésite à se déplacer. Si on l'excite quelque peu, il tourne en cercle et ne tarde pas à se recoucher. Le corps est animé d'un tremblement généralisé. Apparition d'une kératite de l'œil gauche. Pas d'iritis. Dans le sang, les spirilles sont toujours nombreux.

17 septembre : L'amélioration s'accroît. L'animal se tient debout avec aisance et marche sans trébucher. Kératite double. Disparition des spirilles.

19 septembre : L'amélioration a fait de nouveaux progrès. La démarche du chien est simplement un peu ébrieuse. La kératite elle-même évolue vers la guérison. Les spirilles continuent d'être absents.

L'animal a guéri ultérieurement de façon complète.

CHAT

Plus encore que le chien, le chat présente au spirille marocain une grande résistance. La voie péritonéale nous a donné quatre échecs, deux chez l'adulte et deux chez des chattons âgés de trois semaines; la voie cérébrale, trois échecs chez l'adulte. Une seule fois chez un chat âgé de trois mois, nous avons pu en associant les inoculations conjonctivale, nasale et péritonéale, triompher de la résistance de l'animal.

Expérience 7. — Le 9 juillet, on prélève chez un cobaye par ponction cardiaque 2 cm³ de sang renfermant des spirilles et on les injecte dans le péritoine d'un chat âgé de trois mois. En même temps, on laisse tomber 1 goutte de sang sur la conjonctive et on instille une autre goutte dans le nez.

Le 11 juillet, l'examen du sang est négatif mais le 12 (3^e jour) on constate la présence de spirilles très nombreux. Mêmes constatations le 13 et le 15. Le chat se porte très bien et ne présente — à part peut-être des élévations de température qui n'ont pas été recherchées — aucun symptôme morbide. Le 17, la recherche des spirilles est négative mais le 19 (10 jours après l'inoculation) la présence de nombreux spirilles est encore constatée. Un nouvel examen pratiqué le 23 donne un résultat négatif. Ultérieurement, le parasite n'a plus été retrouvé.

RAT D'ÉGOUT

Le rat d'égout paraît très réceptif au spirochète espagnol. On peut l'infecter par voie sous-cutanée ou péritonéale ainsi que le montrent les trois expériences suivantes. On remarquera qu'elles se sont toutes terminées par la mort. Peut-être y a-t-il là autre chose qu'une coïncidence ou que la difficulté de conserver le rat d'égout dans une cage étroite où le parcours lui est mesuré.

Expérience 8. — Le 2 juillet, 1 cm³ de sang de cobaye renfermant des spirilles est inoculé dans le péritoine d'un Rat d'égout. Nombreux parasites dans le sang le 5 juillet (3^e jour). Le 7 juillet, l'animal est trouvé mort. La veille et les jours précédents, il n'avait attiré l'attention par aucune particularité. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie mais présence dans le sang du cadavre de nombreux spirilles. Ceux-ci sont trouvés également dans les frottis de foie et de rein. Dans ces deux organes, ils se présentent soit en petits faisceaux de 4 ou 5 individus soit en rosaces de 4 ou 5 individus également paraissant rayonner autour d'un centre commun. Les frottis de rate, de moelle osseuse, de cerveau donnent un résultat négatif. L'urine est instillée dans l'œil, les narines et déposée sur des scarifications cutanées d'un cobaye. Résultat positif.

Expérience 9. — Le 6 juillet, une goutte (1/20 de cm³) de sang restant dans une seringue après une inoculation à un cobaye est inoculée sous la peau d'un rat (base de la queue). Le 9 juillet (3^e jour) on constate dans le sang la présence de nombreux spirilles. Constatations négatives le 11 et le 13 mais positives le 15. L'animal est trouvé mort le 19. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie.

Expérience 10. — Le 17 septembre, on inocule dans le péritoine d'un Rat d'égout 2 cm³ d'une émulsion de cerveau de cobaye sacrifié en pleine crise spirillaire (cerveau conservé aseptiquement 24 h. à + 15). Le troisième jour (20 septembre), présence dans le sang de très nombreux spirilles (10 par champ environ). Le rat qui, conservé dans la nasse où il avait été capturé, ne présentait la veille aucun symptôme morbide mais refusait de s'alimenter est trouvé mort le lendemain matin (4^e jour).

Aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Tractus digestif entièrement vide,

SOURIS GRISE

Chez la souris grise, nous avons obtenu des résultats positifs avec les voies conjonctivale, péritonéale et sous-cutanée.

Expérience 11. — Le 1^{er} août, on laisse tomber une goutte de sang de cobaye renfermant des spirilles sur la conjonctive d'une souris grise. Le 7, apparition de spirilles dans le sang. On les retrouve nombreux le 9 et le 11. A cette dernière date, l'animal paraît très malade. Le poil est piqué. Les réactions sont faibles. La souris est apathique et ne cherche pas à se défendre quand on la saisit. Parésie du train postérieur. Incontinence d'urine. La souris est trouvée morte le 12 août.

Expérience 12. — Le 7 août, on instille dans l'œil d'une souris grise 1 goutte de sang de cobaye renfermant des spirilles. Apparition des spirochètes dans le sang le 11 août. Ils sont retrouvés très nombreux le 12 et le 13, date à laquelle l'animal est sacrifié pour une expérience relative à la conservation du virus dans l'encéphale.

Expérience 13. — Le 16 août, on inocule dans le péritoine d'une souris grise une émulsion de moelle osseuse provenant d'un cobaye atteint de spirillose. Aucune particularité à noter jusqu'au 19 août. Le 19 août (3^e jour) on note une paralysie du train postérieur que l'animal traîne à sa suite comme un boulet ainsi que de la paralysie des sphincters se traduisant par de l'incontinence de l'urine et des matières. Apparition dans le sang de nombreux spirilles. Mort le lendemain.

Expérience 14 — Le 21 août, on injecte sous la peau d'une souris 1/10 de cm³ de sang de cobaye renfermant des spirilles. Apparition des spirochètes dans le sang le 23 août (2^e jour). On les retrouve nombreux le 24. Ils disparaissent les jours suivants. La souris est trouvée morte le 27.

Alors que, chez la plupart des animaux de laboratoire, le cobaye et le lapin en particulier, la Récurrence expérimentale est uniquement caractérisée par des accès fébriles, la présence des spirilles dans le sang et se termine par guérison, trois de nos souris sont mortes (la quatrième ayant été sacrifiée) et deux fois la symptomatologie a été identique et très particulière : paralysie du train postérieur, incontinence de l'urine et des matières. De même que chez le rat, il y a peut-être dans ces faits autre chose qu'une coïncidence.

LAPIN

On sait que l'infection du lapin par le spirille d'ÖBERMEIER peut être obtenue avec de fortes doses de virus. Les spirochètes apparaissent rapidement dans le sang mais pour en disparaître dans un temps très court. Il n'y a qu'un accès fébrile. MM. C. NICOLLE et ANDERSON ont inoculé le spirille de la fièvre récurrente espagnole à trois lapins. Ils n'ont constaté sa présence dans le sang qu'un très petit nombre de fois mais, dans une observation, le sang s'est encore montré virulent au vingt-

cinquième jour. Six lapins adultes nous ont donné trois succès et trois insuccès. Des résultats négatifs ont en effet été obtenus chez trois lapins adultes inoculés, deux dans le péritoine et un dans la veine marginale de l'oreille. Nous avons obtenu des résultats positifs chez trois lapins adultes inoculés, deux dans le péritoine et un dans le cerveau, mais le spirille n'a été constaté qu'une fois, au quatrième et au huitième jours (péritoine) ou au huitième (cerveau). Chez un jeune lapin par contre plusieurs constatations positives ont pu être effectuées.

Expérience 15. — Le 6 juillet, un lapin âgé de 26 jours reçoit dans le péritoine 1 cm³ de sang de cobaye renfermant des spirilles. Le 10 juillet (4^e jour), on constate dans son sang la présence de nombreux parasites. Les mêmes constatations positives sont faites les 13, 15 et 19 juillet. Le parasite n'est plus ensuite retrouvé dans le sang.

De nombreuses inoculations pratiquées au cobaye par les voies les plus diverses nous ont permis simplement de confirmer les données si intéressantes que les travaux de MM. C. NICOLLE et ANDERSON ont établies sur la récurrente expérimentale de cette espèce animale. Nous nous en voudrions de revenir sur des faits définitivement acquis. Il nous suffira également de noter en quelques mots les résultats négatifs obtenus sur un grand nombre d'autres animaux : le chacal (voie péritonéale, voie cérébrale); le coq (péritoine); le pigeon (péritoine, cerveau); le martinet (cerveau), la tortue terrestre (cavité générale); la grenouille (péritoine), l'anguille et les cyprins (cavité générale). Même chez de très jeunes sujets, jamais le spirochète n'a été rencontré dans le sang. Nous nous sommes demandés si, chez les oiseaux d'une part, chez les animaux à sang froid d'autre part, l'inoculation intracérébrale ou intrapéritonéale n'était pas capable, à défaut de spirillose à microbe visible, de déterminer une infection inapparente. Les inoculations de fortes doses de sang de pigeon ou de tortue prélevées quatre ou 5 jours après l'épreuve et injectées dans le péritoine du cobaye ont toujours laissé cet animal complètement indifférent. L'état réfractaire des animaux ovipares à hématies nucléées paraît donc absolu.

Principaux modes d'inoculation.

MM. C. NICOLLE et ANDERSON ont vu que toutes les voies d'introduction convenaient au spirille de la fièvre récurrente hispano-marocaine. Ils n'ont néanmoins envisagé avec détails que les voies intra-péritonéale, conjonctivale et sous-cutanée. Il nous a

semblé intéressant de compléter cette étude et de rechercher comment le spirille marocain se comportait à l'égard de tous les principaux modes d'inoculation.

INOCULATION INTRAPÉRITONÉALE

L'injection dans le péritoine paraît être le mode d'inoculation le plus sûr. C'est le procédé de choix en clinique pour les inoculations de sang humain effectuées dans un but diagnostique. C'est également à l'inoculation intrapéritonéale qu'il faut donner la préférence, dans les laboratoires, en présence d'un produit pauvre en spirilles ou d'un sang d'où ceux-ci paraîtraient à l'examen microscopique complètement absents (possibilité d'infection inapparente). Nous avons obtenu des résultats positifs, non seulement chez le cobaye chez qui la réussite est assurée lorsqu'un produit renferme des spirilles, mais encore chez le rat d'égoût, la souris grise, le hérisson, le chien (1 résultat positif; 3 négatifs), le chat (1 résultat positif; 4 négatifs).

Expérience 1. — Le 13 juin, on injecte dans le péritoine d'un cobaye 5 cm³ de sang de malade renfermant des spirilles à l'examen microscopique. Le 21 juin (7^e jour), on constate pour la première fois dans le sang de ce cobaye, la présence de spirilles qui sont ensuite retrouvés régulièrement à tous les examens tri hebdomadaires jusqu'au 7 juillet inclusivement c'est-à-dire pendant 18 jours. Ils disparaissent du sang à partir de cette date.

L'inoculation intra-péritonéale n'a pas réussi à triompher de la grande résistance au spirille présentée par le chacal, le coq, le pigeon, la grenouille, le poisson, la tortue, etc. Les expériences ont fourni un résultat invariablement négatif.

INOCULATION INTRACONJONCTIVALE

Si toutes les muqueuses sans exception se prêtent admirablement à l'inoculation du spirille marocain, la voie conjonctivale mérite, en raison de la simplicité du procédé et de la constance des résultats obtenus, de prendre place aussitôt après l'inoculation intrapéritonéale. Elle paraît constituer le procédé de choix pour l'inoculation aux paralytiques généraux, aux tabétiques, etc., qu'on désire traiter par la récurrentothérapie de sang de cobaye renfermant des spirilles. MM. C. NICOLLE et ANDERSON ont vivement attiré l'attention sur la fidélité du procédé, ce qui nous dispensera d'insister. Chaque fois que chez le cobaye ou la souris grise, nous avons instillé dans l'œil un produit virulent,

nous avons obtenu un résultat positif, conformément au schéma suivant :

Expérience 2. — Le 11 août, on laisse tomber sur la conjonctive d'un cobaye quelques gouttes de sang d'un autre cobaye, renfermant des spirilles. Le 19 août, on constate pour la première fois, au cours d'un des examens tri-hebdomadaires la présence dans le sang de nombreux spirilles. Ils sont retrouvés au cours des mêmes examens jusqu'au 4 septembre.

Nous avons obtenu également des résultats positifs chez l'homme après instillation conjonctivale de sang de cobaye de passage. Nous n'avons eu de résultats négatifs chez des animaux très réceptifs que chez le rat d'égout (1 obs.) et chez le hérisson (1 obs.) également.

C'est ici le lieu de noter que la sensibilité de la voie conjonctivale nous a fait laisser de côté l'inoculation dans la chambre antérieure. La souillure de la conjonctive par le liquide injecté est susceptible en effet de constituer, au cours de l'expérience, une cause d'erreur bien difficile à éviter.

INOCULATION SOUS-CUTANÉE

La voie sous-cutanée est également un bon procédé d'inoculation. Chaque fois que nous l'avons employée, soit chez le cobaye (région abdominale), soit chez la souris grise ou le rat d'égout, (base de la queue) nous avons obtenu des résultats positifs.

Expérience 3. — Le 6 juillet, on inocule à un Rat d'égout sous la peau de la base de la queue une goutte ($1/20$ de cm^3) de sang renfermant des spirilles. Apparition des spirilles dans le sang le 9 juillet (3^e jour). Ils sont ensuite retrouvés régulièrement jusqu'au 13 juillet. Mort du Rat le 19.

VOIE CUTANÉE

Il est également facile de reproduire la maladie en étalant sur la peau rasée, épilée ou simplement dégraissée du sang renfermant des spirilles.

PEAU RASÉE. — *Expérience 4.* — Le 4 juillet, on rase la paroi abdominale d'un cobaye en ayant soin d'éviter toute érosion. Sur cette peau rasée, on dépose 1 cm^3 de sang renfermant des spirilles et obtenu par ponction du cœur d'un autre cobaye puis on frictionne modérément avec un écouvillon de coton. Apparition des spirilles le 9 juillet (4^e jour) et évolution ultérieure d'une spirillose classique.

PEAU ÉPILÉE. — *Expérience 5.* — Le 29 juillet, la peau du ventre d'un cobaye est épilée sur une surface d'un cm² et on laisse tomber sur elle 5 gouttes de sang défibriné renfermant des spirilles. Aucune friction n'est exercée. Le sang est étalé simplement à l'aide d'une baguette de verre. Le 2 août (4^e jour) apparition de spirilles dans le sang. Leur présence y est ensuite constatée tous les 2 jours jusqu'au 15 août inclusivement.

PEAU DÉGRAISSÉE. — *Expérience 6.* — Le 29 juillet, on coupe aux ciseaux les poils du ventre d'un cobaye en se tenant à 1 mm. environ de la surface cutanée et en prenant grand soin de ne pas léser celle-ci. La peau est dégraissée à l'aide d'un tampon d'éther et, après dessiccation, on laisse tomber à sa surface 5 gouttes de sang défibriné renfermant des spirilles. On étale sans frictionner au moyen d'une baguette de verre. Le 2 août, au 4^e jour, on constate l'apparition de spirilles dans le sang. Evolution ultérieure d'une spirillrose récurrente classique.

VOIE AURICULAIRE

A la voie cutanée, la voie auriculaire peut, semble-t-il, être rattachée.

Expérience 7. — Le 5 août, on laisse simplement tomber dans le conduit auditif externe d'un cobaye un 1,2 cm³ de sang renfermant des spirilles. Afin d'éviter la cause d'erreur susceptible d'être réalisée par la souillure accidentelle des différentes muqueuses, l'animal est immobilisé pendant un quart d'h. avant d'être remis dans sa cage. Négative le 9 août (4^e jour) la recherche des spirilles dans le sang est positive le 12 (7^e jour). Leur présence est ensuite constatée régulièrement à tous les examens trihebdomadaires pratiqués jusqu'au 27 août inclus.

INOCULATION INTRACÉRÉBRALE

L'injection dans le cerveau, après cloutage ou par voie trans-orbitaire, de sang renfermant des spirilles compte également parmi les meilleurs modes d'introduction dans l'organisme du spirille marocain. Si l'inoculation intracérébrale n'a pas réussi à triompher de la résistance du chat (4 obs.), du chacal (2 obs.), du pigeon (3 obs.), etc., elle a donné des résultats positifs chez le chien (2 succès ; 2 insuccès) et chez le lapin. Chez le cobaye, la réussite est fatale.

Expérience 8. — Le 26 juin, on inocule après cloutage dans le cerveau d'un cobaye une goutte de sang renfermant des spirilles. Le 29 juin (3^e jour) on constate, dans le sang prélevé à la pointe de l'oreille, la présence de microorganismes et on assiste ensuite à l'évolution d'une spirillrose expérimentale classique.

INOCULATION INTRAPLEURALE

L'injection dans la plèvre paraît fournir des résultats identiques à ceux de l'inoculation intrapéritonéale.

Expérience 9. — Le 5 août, on inocule dans la plèvre d'un cobaye neuf un quart de cm^3 de sang provenant d'un autre cobaye et renfermant des spirilles. Apparition du parasite dans le sang le 9 août (4^e jour). Les spirilles sont ensuite retrouvés très nombreux au cours de toutes les recherches hebdomadaires effectuées jusqu'au 27 août inclusivement.

INOCULATION INTRAVASCULAIRE ET INTRACARDIAQUE

Chez le lapin, nous avons obtenu des résultats négatifs en injectant dans la veine marginale de l'oreille du sang renfermant des spirilles, mais le fait est vraisemblablement dû à la faible réceptivité de cette espèce animale. Chez le cobaye, le rat, la souris, les inoculations intra-veineuses sont d'une exécution assez difficile. Nous les avons remplacées par des injections intra-cardiaques dont les résultats sont toujours positifs.

Expérience 10. — Le 17 septembre, on inocule dans le cœur d'un cobaye $\frac{1}{10}$ de cm^3 de sang renfermant des spirilles. Trois jours plus tard ceux-ci sont retrouvés dans le sang de l'animal prélevé à l'oreille. Il s'agissait probablement des microbes mêmes qui avaient été injectés car les 22, 23 et 24 septembre les examens demeurent négatifs. Spirilles peu nombreux le 25 (8 jours après l'inoculation); beaucoup plus abondants le 26. On assiste ultérieurement à l'évolution d'une Spirillose. Récurrente classique.

INOCULATIONS INTRAMUSCULAIRES

Les inoculations intramusculaires (muscles de la nuque, de la cuisse, de l'épaule, etc.) donnent les mêmes résultats positifs que les inoculations intrapéritonéales, sous-cutanées, etc. L'expérience suivante a trait à une inoculation dans les muscles de la langue, étudiée par l'un de nous (1) mais moins souvent pratiquée dans les laboratoires que les autres inoculations intramusculaires.

Expérience 11. — Le 27 août, on injecte dans l'épaisseur des muscles de la langue d'un cobaye un quart de cm^3 de sang renfermant des spirilles. 3 jours plus tard, le 30 août, on constate déjà la présence dans le

(1) P. REMLINGER. Inoculation des animaux dans les muscles de la langue. *Soc. de Biologie*, 28 février 1929.

sang de nombreux microorganismes qui sont ensuite régulièrement retrouvés pendant 3 semaines au cours de toutes les recherches tri-hebdomadaires.

VOIE NASALE

L'inoculation conjonctivale n'apparaît guère à la réflexion que comme une inoculation nasale légèrement retardée. On pouvait donc prévoir que le dépôt dans les fosses nasales de sang renfermant des spirilles serait suivi des mêmes effets que l'ins-tillation à la surface de la conjonctive.

Expérience 12. — Le 4 juillet, on prélève dans le cœur d'un cobaye du sang riche en spirilles et on laisse tomber deux gouttes de ce sang dans les narines d'un cobaye neuf. Apparition des microorganismes dans le sang le 7 juillet (3^e jour). La présence des spirilles est constatée tous les deux jours jusqu'au 23, date de la mort de l'animal.

La voie nasale est susceptible d'application en récurrentothérapie car elle effraie moins le malade ou l'entourage du malade que la voie conjonctivale. Il peut également y avoir avantage à inoculer à la fois par la voie nasale et par la voie conjonctivale le sang ou les produits en général qui paraissent ne renfermer que très peu de spirilles.

VOIE RECTALE

Deux inoculations par voie rectale de sang renfermant des spirilles ont donné deux résultats positifs. Voici résumée l'une de ces observations.

Expérience 13. — Le 9 juillet, 1 cm³ de sang prélevé dans le cœur d'un cobaye et riche en spirilles est injecté à la sonde dans le rectum d'un cobaye neuf. Première constatation des spirilles le 15 juillet (6^e jour). Ils sont ensuite retrouvés à tous les examens pratiqués en moyenne un jour sur deux jusqu'au 28 juillet où ils sont observés pour la dernière fois.

VOIE STOMACALE

La voie stomacale peut également donner des résultats positifs mais les résultats paraissent plus inconstants.

Expérience 14. — Le 29 juillet, on inocule à la sonde dans l'estomac de 2 cobayes 1 cm³ de sang défibriné provenant d'un autre cobaye et renfermant des spirilles. Après l'inoculation, avant de retirer la sonde, on a soin de la rincer à l'eau peptonée afin d'éviter qu'au cours de l'extraction, une goutte de sang ne soit déposée dans l'arrière bouche et ne reflue dans les

fosses nasales. L'un des deux animaux n'a jamais présenté de spirilles dans le sang. Chez l'autre, ils ont été constatés pour la première fois le 7 août (9^e jour) et on a assisté ultérieurement à l'évolution classique de la maladie.

VOIE VAGINALE

La muqueuse vaginale ne se comporte pas à l'égard du spirille marocain d'une façon différente des muqueuses nasale et conjonctivale.

Expérience 15. — Le 29 juillet, au moyen d'une pipette à bords mousse, on instille dans le vagin d'une cobaye 3 gouttes de sang défibriné renfermant des spirilles. Le 2 août (4^e jour) de nombreux spirochètes sont constatés dans le sang et on assiste à l'évolution de la maladie expérimentale classique.

VOIE PÉNIENNE

Le pénis paraît se prêter moins facilement que le vagin à la pénétration du virus. Nous avons obtenu 2 résultats négatifs et un résultat positif.

Expérience 16. — Le 29 juillet, on laisse tomber 4 gouttes de sang défibriné renfermant des spirilles sur le pénis d'un cobaye. Les jours suivants, on ne constate la présence dans le sang d'aucun parasite. Le 13 août on dépose de même, sur la muqueuse préputiale d'un cobaye, en ayant soin de ne pas toucher celle-ci avec l'extrémité de la pipette, du sang de souris riche en spirilles. Mêmes constatations négatives. Le 27 août on laisse tomber en prenant les mêmes précautions, à la surface de la muqueuse du gland d'un cobaye, 3 gouttes de sang riche en parasites. Le 5 septembre, au 9^e jour on constate dans le sang la présence de nombreux spirilles alors que la veille la recherche avait été négative et les jours suivants, on assiste à l'évolution d'une spirillose expérimentale classique.

INOCULATION INTRATESTICULAIRE

Il ne fait aucun doute que, pratiquées dans les différents organes (poumon, foie, rate, reins, capsules, etc.), les injections de sang contenant des spirilles ne donneraient les mêmes résultats que les plus fidèles des modes d'inoculation précités. Nous nous sommes bornés à pratiquer l'expérience suivante dans le testicule.

Expérience 17. — Le 27 août, on injecte à travers les enveloppes dans l'épaisseur du testicule d'un cobaye $\frac{1}{5}$ de cm³ de sang renfermant des spirilles. Première constatation positive des parasites dans le sang de l'animal inoculé le 30 août (3^e jour) et évolution ultérieure d'une spirillose classique.

Nous avons arrêté là nos recherches et avons été d'autant moins tentés d'étudier d'autres modes encore d'inoculation que, quel que soit le procédé employé, comme quelles que soient les doses inoculées, la symptomatologie de la maladie expérimentale présente toujours la même pauvreté et la même banalité. Ainsi que l'ont vu MM. C. NICOLLE et ANDERSON, la durée de l'incubation et le nombre des accès fébriles varient en fonction des facteurs précités, mais, à part cela, la physionomie générale de l'affection demeure toujours identique ; après une incubation de 2 à 9 jours, des accès fébriles se produisent et les spirilles font leur apparition dans le sang. Ces deux manifestations sujettes l'une et l'autre à des éclipses constituent toute la symptomatologie. Elles persistent deux ou trois semaines, après quoi l'animal peut être considéré comme guéri. L'étude des différents procédés d'inoculation perd ainsi une bonne partie de son intérêt.

Siège du virus.

Le siège par excellence du virus récurrent est le sang. Chez les animaux d'expérience, ainsi que l'ont montré MM. C. NICOLLE et ANDERSON, le spirille apparaît plus ou moins tôt et est plus ou moins abondant selon l'espèce animale (chez la souris, on peut déjà trouver des spirochètes après 16 ou 24 heures), selon la voie choisie pour l'inoculation, selon la dose de virus injectée, etc. La présence de spirochète dans le sang des animaux atteints de récurrente n'est pas continue mais à éclipses ; elle est liée aux accès, soit que l'irruption du parasite dans le torrent circulatoire déclenche l'accès fébrile, soit qu'au contraire celui-ci soit consécutif à une crise de destruction, c'est-à-dire à une disparition des spirochètes. Variable aussi est la durée de la présence des spirilles dans le sang. Chez le lapin, l'infection est très brève. Chez le cobaye, les dates ultimes où le spirochète a été rencontré par MM. C. NICOLLE et ANDERSON sont les 32^e et 34^e jours. Dans nos expériences personnelles, nous trouvons, comme durées extrêmes, 2 et 3 jours d'une part, 22 et 26 jours d'autre part. On admet — un peu arbitrairement il est vrai — qu'un animal est guéri 10 jours après la dernière constatation positive du parasite dans le sang. Enfin, dans un certain nombre de circonstances, par exemple chez le hérisson ou encore chez l'âne et le mouton inoculés par voie cérébrale, soit parce que le nombre des parasites est si minime qu'il échappe à l'examen, soit parce que l'infection est le fait des microbes invisibles, le spirochète ne se rencontre pas dans le sang qui, cependant, est virulent (affection inapparente). Tous ces faits

ont été définitivement établis par les beaux travaux de MM. C. NICOLLE et ANDERSON et nous aurions scrupule à revenir sur ces sujets. Nous nous bornerons à relater nos recherches de *Sp. hispanicum* dans des milieux sur lesquels il n'avait pas été ou sur lesquels il n'avait été que peu expérimenté.

URINE

MM. C. NICOLLE et ANDERSON ont noté que, recueillie au cours des accès fébriles, l'urine de cobaye ne renfermait pas de spirilles. 6 expériences nous ont donné 4 résultats négatifs et 2 positifs. Les résultats positifs ont été obtenus d'une part avec de l'urine recueillie à l'autopsie d'un rat et d'autre part avec de l'urine prélevée chez un cobaye sacrifié au cours d'une crise. Voici résumées ces observations :

Expérience 1. — Le 2 juillet, il est inoculé dans le péritoine d'un rat d'égoût 1 cm³ de sang renfermant des spirilles. Le 5 juillet, on trouve dans le sang de nombreux germes. Alors que la veille, il n'avait attiré l'attention par aucun symptôme, l'animal est trouvé mort le 7 juillet. Des frottis faits avec le sang du cœur, avec de la pulpe rénale et hépatique dénotent la présence de nombreux spirilles alors que des frottis de rate, de moelle osseuse et de cerveau donnent des résultats négatifs. Dans la vessie du rat, on recueille un 1/2 cm³ d'urine qui est instillée dans l'œil, les narines et déposée sur des scarifications cutanées d'un cobaye. Les examens de sang pratiqués les 10, 11, 13, 17 et 19 juillet ne montrent aucun germe. Le 25, un nouvel examen dénote au contraire la présence de spirilles très nombreux retrouvés très abondants également aux examens des 26, 28 juillet et plus abondants encore à celui du 1^{er} août. Aucun examen nouveau ne peut être pratiqué jusqu'au 12 août. Résultats négatifs ainsi que les 16 et 28 août, 5 et 27 septembre.

Expérience 2. — Le 5 août, un cobaye est sacrifié en pleine crise spirillienne. Après avoir cautérisé la vessie afin d'éviter toute possibilité de contamination de l'urine par une trace de sang, on prélève à son intérieur 1 cm³ d'urine qui est immédiatement inoculé sous la peau d'un cobaye. Le 9 août, l'examen du sang est négatif. Le 12 on rencontre au contraire de nombreux spirilles qui sont retrouvés le 15 et le 19. Examen négatif le 22 août. Le 27, spirilles très abondants. L'animal est sacrifié pour les besoins d'une expérience.

Des résultats négatifs ont été obtenus dans les circonstances suivantes :

25 juillet. A l'autopsie d'un cobaye spirillien, il est prélevé 1 cm³ d'urine qui est instillé dans l'œil, le nez et inoculé sous la peau d'un cobaye. Résultat négatif.

16 août. Un cobaye spirillien est sacrifié. On prélève de l'urine dans la vessie après cautérisation des parois. On l'injecte sous la paroi d'une souris (1/2 cm³) et dans le péritoine d'un rat gris (1 cm³). Résultat négatif.

27 août. Un cobaye est sacrifié au cours d'un accès spirillien. Après cautérisation des parois de la vessie, il est prélevé 1 cm³ de liquide qu'on injecte dans le péritoine d'un cobaye. Résultat négatif.

23 septembre. Un cobaye est sacrifié en pleine crise de spirillose. Après cautérisation de la paroi, on préleve 1-2 cm³ d'urine dans la vessie. Injection dans le péritoine d'un cobaye. Résultat négatif.

Il résulte de ces faits que, soit au cours d'une crise spirillienne (1 obs.), soit *post mortem* (1 obs.) *Sp. hispanicum*, v. *maroccanum* est susceptible de se rencontrer dans l'urine des animaux inoculés. Cette possibilité est de nature à faire prendre de grandes précautions dans les Instituts et pour la protection du personnel, les cas de récurrente de Laboratoire n'étant pas rares et pour éviter la contamination d'animal à animal spécialement par la voie des muqueuses, si sensibles à l'introduction du virus.

MOELLE OSSEUSE

3 expériences entreprises avec la moelle osseuse du fémur et du tibia ont donné 3 résultats positifs.

Expérience 3. — Le 16 août, on sacrifie un cobaye dont le sang renferme des spirilles. On prélève de la moelle osseuse à l'intérieur du fémur et du tibia; elle est émulsionnée dans de l'eau physiologique et injectée dans le péritoine d'une souris. Présence de spirilles dans le sang le 19. Mort le 20.

Expérience 4. — Le 27 août, un cobaye est sacrifié en pleine période d'état de spirillose. De la moelle est prélevée à l'intérieur du fémur et du tibia, diluée dans un peu d'eau physiologique et injectée dans le péritoine d'un cobaye. Présence de nombreux spirilles dans le sang le 2 septembre. On les retrouve très abondants encore le 5 et le 6. Le 10 septembre, un nouvel examen donne un résultat négatif. Les parasites ne sont plus retrouvés par la suite.

Expérience 5. — Le 17 septembre, on inocule dans le cœur d'un cobaye 1/10 cm³ de sang renfermant des spirilles et on assiste à l'évolution d'une spirillose récurrente classique. Le 7 octobre, les spirilles sont nombreux dans le sang lorsqu'on sacrifie l'animal par saignée et qu'on prélève à l'intérieur du fémur et du tibia de la moelle osseuse qui est émulsionnée dans de l'eau physiologique et inoculée dans le péritoine d'un cobaye. Apparition du spirille dans le sang le 11 octobre (3^e jour) et évolution ultérieure d'une Spirillose expérimentale classique.

HUMEUR AQUEUSE, CORPS VITRÉ.

L'humeur aqueuse peut, elle aussi, qu'elle renferme le virus sous une forme visible ou invisible être virulente.

Expérience 6. — Le 19 septembre, on inocule dans le péritoine d'un cobaye 3/10 de cm³ d'humeur aqueuse prélevée au cours d'un accès spiril-

lien. Tous les examens de sang pratiqués du 23 au 30 septembre sont négatifs. C'est seulement le 2 octobre, 13 jours par conséquent après l'inoculation qu'on trouve des spirilles dans le sang. Ceux-ci sont d'emblée rencontrés en grande abondance. Evolution ultérieure d'une spirillrose classique.

Le même jour, un autre cobaye avait reçu dans le péritoine 3/10 de cm³ de corps vitré émulsionné dans un peu d'eau physiologique. Examens du sang constamment négatifs.

Deux autres expériences ont fourni un résultat négatif à la fois avec l'humeur aqueuse et avec le corps vitré.

LAIT. BILE

Le lait (2 expériences par voie conjonctivale et nasale), la bile (3 inoculations d'un quart de centimètre cube dans le péritoine, 1 inoculation à la fois intra conjonctivale et intra nasale) ont toujours donné des résultats négatifs.

PRÉSENCE ET CONSERVATION DU SPIRILLE DANS LES ORGANES

La virulence du sang implique forcément celle des organes et des tissus qui renferment du sang. Tant que la présence du spirille est constatée dans le sang, il paraît superflu de faire des recherches sur son existence dans le foie, la rate, les reins, le cerveau, les muscles, etc. On ne conçoit guère qu'une expérience puisse, dans ces conditions, donner un résultat négatif. Cependant, les auteurs qui ont étudié les diverses spirillooses, se sont demandé si les spirilles ne persistaient pas dans les organes après leur disparition du sang et ils ont constaté que, très longtemps en effet après cette disparition, ces micro-organismes pouvaient encore être décelés dans les divers organes et dans le cerveau en particulier (BRUYNOGHA). De nombreux travaux ont paru sur ce sujet. Il nous suffira d'en citer quelques-uns. MM. DELORME et T. E. ANDERSON ont montré que les spirochètes pouvaient se conserver dans les organes et surtout dans le cerveau plusieurs semaines après la constatation du dernier individu dans le sang. M. MORETTI a vu le spirille persister chez des animaux guéris de leur infection hématique depuis 103 et 107 jours. Une fois même, en inoculant une émulsion de cerveau de rat infecté avec *Sp. duttoni* à un autre rat et à l'homme, il a vu, alors que les spirochètes avaient disparu du sang depuis 261 jours, se produire une fièvre récurrente typique. Le cerveau est donc un réservoir de virus capable de maintenir très longtemps le pouvoir pathogène du parasite.

Cette persistance du spirille dans le cerveau étant non seule-

ment importante au point de vue scientifique pur, mais encore susceptible d'applications pratiques, il nous a paru intéressant de rechercher si le spirille de la fièvre récurrente hispano-marocaine se comportait à ce point de vue comme ses congénères d'OBERMEIER et de DUTTON. Des cobayes sont inoculés dans le péritoine avec du sang spirillien et on détermine le plus exactement possible les dates d'apparition et de disparition du spirille dans le sang. Un nombre de jours variable après cette disparition, les animaux sont sacrifiés; le cerveau est prélevé et une émulsion est inoculée dans le péritoine d'un cobaye. Nous avons pu mettre ainsi en évidence la persistance du spirille après 26, 38, 60 jours et nous sommes certainement loin d'avoir atteint la dernière limite de la conservation. Nos expériences se poursuivent sur ce point.

Expérience 7. — Le 23 juin, un cobaye reçoit sur la conjonctive quelques gouttes de sang renfermant des spirilles. Apparition des spirochètes le 1^{er} juillet. Disparition le 17. L'animal est sacrifié le 12 août, c'est-à-dire 26 jours plus tard. Son cerveau est émulsionné dans de l'eau physiologique et quelques centimètres cubes de cette émulsion sont inoculés dans le péritoine d'un cobaye (Apparition des spirilles le 22 août. Disparition le 6 septembre) et sous la peau d'un autre (résultat positif le 28 août).

Expérience 8. — Le 10 juillet, un cobaye est inoculé par voie conjonctivale. Apparition des spirilles dans le sang le 12. Disparition le 6 août. Le 13 septembre, 38 jours par conséquent après cette disparition l'animal est sacrifié; son cerveau est émulsionné dans de l'eau physiologique et 2 cm³ sont inoculés dans le péritoine d'un autre cobaye. Apparition de nombreux spirilles dans le sang le 19 septembre. Evolution ultérieure d'une spirillose expérimentale classique.

Expérience 9. — Le 30 septembre, on sacrifie par saignée un cobaye qui, après avoir présenté une spirillose classique, n'a plus depuis le 1^{er} août (60 jours) de parasites dans le sang. Le cerveau est extrait, lavé au sérum stérilisé afin de le débarrasser de toute trace de sang et une émulsion est inoculée dans le péritoine d'un cobaye. Apparition des spirilles dans le sang le 10 octobre. Evolution ultérieure normale de la maladie.

Chez le cobaye, réactif par excellence du spirille marocain, le spirochète peut donc être décelé 60 jours — et sans doute bien davantage — après sa disparition du sang. L'étude de cette question nous a conduits à en envisager une autre un peu différente. Nous nous sommes demandés comment se comportait ce même spirille, inoculé dans le cerveau d'un animal complètement réfractaire, tel que le pigeon. Nous avons montré d'une part que, chez le pigeon, la spirillose expérimentale n'était même pas susceptible de se manifester sous forme d'affection

inapparente et d'autre part que chez les animaux totalement réfractaires au virus rabique, la tortue par exemple, le virus injecté dans le cerveau n'était pas détruit *in situ* mais persistait au contraire un temps fort long : 110 jours et sans doute beaucoup plus. Il était intéressant de rechercher si *Sp. hispanicum* var. *marocanum* se comportait comme le virus rabique. Les deux expériences qui suivent permettent, semble-t-il, de répondre à la question par l'affirmative.

Expérience 10. — Le 17 août, un pigeon a reçu dans le cerveau un virus rabique de rue particulièrement virulent. Douze jours plus tard, apparition d'une encéphalite rabique qui évolue sous une force atténuée et paraît vouloir passer à l'état chronique. Le 13 septembre on inocule au même pigeon et toujours par voie intra-cérébrale 1/10 de cm³ de sang de cobaye renfermant des spirilles. L'animal est trouvé mort le lendemain. Une émulsion du cerveau est injectée dans le péritoine d'un cobaye. Apparition des spirilles dans le sang le 19 septembre. Disparition à partir du 5 octobre.

Expérience 11. — Le 27 août, un pigeon reçoit dans le cerveau 2/10 de cm³ de sang de cobaye renfermant des spirilles. Tous les examens microscopiques de sang donnent un résultat négatif. L'animal est trouvé mort le 17 septembre soit 21 jours après l'inoculation. Le cerveau est émulsionné dans de l'eau physiologique et inoculé sous la peau d'un cobaye. Apparition des spirilles dans le sang le 23 au 6^e jour.

Injecté dans le cerveau des animaux réfractaires, le spirille marocain se retrouve donc *in situ* soit le lendemain de l'inoculation, soit 23 jours après elle. Il n'est pas détruit immédiatement par les phagocytes, par les humeurs de l'organisme ou par ces deux facteurs réunis. Tel le virus rabique, il paraît susceptible de persister à l'état latent, inoffensif, un temps fort long. Nous poursuivons l'étude de cette intéressante question.

DISPARITION DU SPIRILLE CHEZ LE CADAVRE

Chez l'animal vivant et réceptif tel que le rat ou le cobaye, le virus, après sa disparition du sang, est donc susceptible de se conserver longtemps dans les organes et le cerveau en particulier. Chez les animaux réfractaires, tel que le pigeon, il peut semblablement persister un temps fort long au point d'inoculation. Il semble que, dans les organes des animaux morts, les choses se passent de façon tout à fait différente. MM. C. NICOLLE et ANDERSON ont noté que le spirille disparaissait rapidement du cadavre et nos observations personnelles corroborent pleinement cette opinion. Soit que le décès fut survenu spontanément

ment, soit qu'on put soupçonner de l'avoir provoqué une abondante soustraction de sang par ponction cardiaque, il nous est arrivé à différentes reprises de trouver mort un matin un cobaye chez qui, la veille, les spirilles étaient très abondants dans le sang. A l'autopsie, des frottis étaient faits avec le sang du cœur, les pulpes splénique, hépatique, rénale. Souvent le résultat de ces examens, particulièrement le résultat de l'examen des frottis d'organes, était complètement négatif. Quelques exceptions à cette règle peuvent cependant être citées : « L'autopsie d'un cobaye mort de septicémie à spirilles, disent MM. EPAULARD, HORNUS et DELPY, a permis de constater des lésions microscopiques importantes du foie qui était en état de dégénérescence avec de nombreuses suffusions sanguines de la rate hypertrophiée, ecchymotique, friable. Des frottis de ces organes fourmillaient de spirilles ». Nous avons observé quelques faits analogues.

I. Le 29 juin, un cobaye reçoit dans le péritoine 1 cm³ de sang renfermant des spirilles. Apparition des spirochètes dans le sang le 1^{er} juillet et évolution d'une maladie expérimentale classique. Mort le 10 juin. A l'autopsie épanchement sanguin moyennement abondant dans le péritoine. Le sang épanché, le sang du cœur, les frottis de rein et de rate ne renferment pas de spirilles tandis que les frottis du foie en montrent de très nombreux.

II. Le 2 juillet, on inocule dans le péritoine d'un rat d'égout, 1 cm³ de sang de cobaye renfermant des spirilles. Apparition de nombreux spirochètes dans le sang le 5. Mort le 7. Le sang du cœur renferme de très nombreux spirilles. Les frottis de foie et du rein en contiennent également. Dans ces deux organes, les spirilles se présentent soit en petits faisceaux formés de 4 ou 5 éléments, soit sous forme de rosaces composées de 4 ou 5 éléments également rayonnant d'un centre commun. Aucun spirille dans les frottis de rate, de moelle osseuse ou de cerveau.

III. Le 4 juillet, un cobaye est inoculé sur la peau rasée. Le 9, on constate la présence dans le sang de très nombreux spirilles. L'animal est trouvé mort le lendemain. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Les frottis effectués avec le sang du cœur et avec la pulpe rénale renferment de nombreux spirilles. Les frottis de foie et de rate n'en montrent aucun.

Il semble aussi résulter des expériences suivantes que si le spirille disparaît rapidement après la mort, sous sa forme visible, la virulence n'en persiste pas moins assez longtemps dans les organes après le décès.

Expérience II. — Le 17 septembre un cobaye est sacrifié en pleine crise spirillienne. Immédiatement après la mort, le cerveau et le foie sont prélevés et conservés dans une boîte de Petri à une température de + 15. Après 24 h., des émulsions sont faites et inoculées sous la peau de deux cobayes et dans le péritoine d'un rat. Le cobaye inoculé avec l'émulsion

du foie a succombé 3 jours plus tard à une septicémie gangréneuse. Le cobaye inoculé sous la peau et le rat d'égoût inoculés dans le péritoine avec une émulsion du cerveau ont présenté au contraire une spirillose expérimentale typique.

Expérience 12. — Le 25 septembre, un cobaye spirillien est sacrifié. Son cerveau est extrait et conservé dans une boîte de Petri pendant 50 h. Une émulsion est alors pratiquée et inoculée sous la peau d'un cobaye. Quatre jours plus tard, on note l'apparition de spirilles dans le sang et on assiste à l'évolution d'une spirillose expérimentale typique.

Expérience 13. — Le 9 octobre, on sacrifie par saignée un cobaye spirillien. Le cerveau et le foie sont conservés dans des boîtes de Petri stériles à l'obscurité et à une température de + 16 pendant 48 h. Des émulsions sont alors pratiquées qui sont injectées à la dose de 2 cm³ chacune sous la peau de cobayes. Le cobaye inoculé avec l'émulsion du foie comme le cobaye inoculé avec l'émulsion du cerveau ont présenté l'un au 5^e l'autre au 6^e jour des spirilles dans le sang et la maladie a évolué ensuite sous sa forme classique.

Il résulte de ces faits que, tandis qu'après la mort *Sp. hispanicum* disparaît rapidement des organes, tout au moins sous sa forme visible, la virulence est susceptible de persister dans le foie et dans le cerveau pendant 48 et 50 heures. Il est au surplus infiniment probable que nous n'avons pas atteint la limite supérieure de la conservation, laquelle devra être déterminée par de nouvelles expériences. De même, après la mort, *Sp. hispanicum* var. *marocanum* disparaît rapidement — tout au moins sous sa forme visible — du sang des cadavres. Il résulte aussi d'expériences qui seront relatées plus loin que non seulement les formes visibles mais encore la virulence disparaissent rapidement du sang spirillien ingéré par la sangsue. Au contraire si du sang de cobaye est défibriné, conservé à + 25 dans des pipettes de verre et inoculé dans le péritoine, on constate qu'il est encore virulent après 4, 5, 6, 7, 8, 12 jours et ici non plus nous ne pensons nullement avoir atteint la limite supérieure de la conservation. Il y a là un ensemble de faits, en apparence paradoxaux, dont l'existence, chez *Sp. hispanicum* var. *marocanum*, de formes ou d'un stade invisible, peut vraisemblablement donner l'explication. Ils viennent à l'appui de cette opinion de M. C. NICOLE que seule chez les spirochètes, la forme invisible est pathogène, la forme visible n'étant qu'un rappel du type ancestral saprophyte.

Passage de la mère au fœtus.

Le passage de la mère au fœtus des spirilles d'OBERMEIER (ALBRECHT, SPITZ, NATTAN-LARRIER) et de DUTTON (BREINL et KIN-

GHORN, NATTAN-LARRIER) est bien connu. Par contre, le passage du spirochète récurrent espagnol n'a encore été l'objet que de bien peu de recherches. M. AZNAR a constaté la présence de spirochètes chez des petits rats nés d'une mère ayant avorté en plein accès. MM. C. NICOLLE et ANDERSON ont eu des résultats négatifs à la fois chez le rat et chez le cobaye. La rareté de ces documents donne un certain intérêt aux constatations suivantes que nous avons pu faire avec notre souche tétuanaise.

Expérience 1. — Le 10 juillet, une cobaye sur le point de mettre bas, reçoit par voie conjonctivale quelques gouttes de sang renfermant *Sp. hispanicum*. Le surlendemain, de nombreux spirilles sont rencontrés dans le sang. Mêmes examens positifs les 13 et 15 juillet. Le 16 juillet au matin, la mère met bas 3 petits. Leur sang examiné l'après-midi ne montre de spirilles ni à l'état frais, ni après coloration. Mêmes examens négatifs les 17 et 19 juillet alors que, dans le sang de la mère, on continue à trouver des spirilles en grand nombre.

Le 21 juillet, 5 jours après sa naissance, l'un des petits est trouvé mort. Le sang du cœur est inoculé sur les conjonctives d'un cobaye. Celui-ci ne devait, à un aucun moment, montrer de spirilles dans le sang.

Le 23 juillet, l'examen du sang de la mère continue d'être positif. On prélève chez elle un peu de lait qu'on inocule à un cobaye à la fois par voie conjonctivale et par voie nasale. Le résultat devait demeurer complètement négatif.

Le 23 juillet également (7 jours après la naissance), un deuxième petit cobaye, chez lequel l'examen du sang n'avait pas encore montré de spirilles visibles meurt, au moment même où on lui prélevait pour un nouvel examen (qui devait donner un résultat positif) une goutte de sang à l'oreille. Il n'avait jusque-là attiré l'attention par aucun symptôme. On remarquait seulement qu'il était maigre et avait le poil piqué. Enfin, quelques heures avant la mort, on avait noté un peu de parésie du train postérieur. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Des frottis faits avec le sang du cœur montrent 4-5 spirilles par champ tandis que les frottis de rats et de foie donnent un résultat négatif. Le sang du cœur est inoculé au cobaye par voie à la fois oculaire et nasale. Apparition des spirilles dans le sang le 28 juillet (5^e jour) et évolution ultérieure d'une spirillose expérimentale classique.

Le 23 juillet au soir, le troisième petit qui, lui non plus n'avait attiré l'attention par aucun symptôme et n'avait pas encore montré de spirilles dans le sang meurt à son tour. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie mais les frottis effectués avec le sang du cœur montrent des spirilles assez nombreux.

Chez la mère, les spirilles sont retrouvés dans le sang le 24 juillet puis le 1^{er} et le 6 août. Les examens ultérieurs fournissent un résultat négatif.

La mère a donc transmis à sa descendance une spirillose qui a été mise en évidence à la fois par l'examen microscopique et par les inoculations. La contamination s'est-elle faite avant la naissance ou après elle? Le fait que les passages effectués avec le lait ont été négatifs est un argument en faveur de la première

hypothèse. Les observations suivantes montrent bien qu'en effet la contamination est susceptible de s'effectuer au cours même de la vie intra-utérine.

Expérience 2. — Le 28 septembre, on instille sur la conjonctive d'une cobaye dans un état avancé de gestation du sang renfermant des spirilles. Apparition des germes dans le sang le 3 octobre. On les y retrouve très abondants le 4 et le 6. Le 7, la femelle accouche d'un petit. On le lui enlève immédiatement pour le donner à allaiter à une cobaye saine qui vient également de mettre bas et dont le petit est confié à la mère spirillienne (Expérience classique du croisement des portées).

Cobaye né de la mère saine. — A aucun moment, il n'a présenté de spirilles dans le sang. Toutefois c'est pendant deux jours seulement qu'il a été allaité par la mère spirillienne. Celle-ci, chez laquelle de nombreux spirilles avaient encore été trouvés dans le sang le 8 octobre succombe le 9 à un abondant épanchement péritonéal. Faute de mère spirillienne, le jeune cobaye est donné à une mère saine et l'expérience se trouve ainsi interrompue.

Cobaye né de la mère spirillienne. — Apparition dans le sang le 10 octobre, 3 jours après la naissance, de très nombreux spirilles. Même constatation le lendemain. Le petit cobaye est trouvé mort le 12 octobre. Aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Les frottis de pulpe hépatique, splénique ou rénale ne montrent aucun spirille tandis que ceux-ci sont extrêmement abondants (une dizaine par champ microscopique) sur les frottis effectués avec le sang du cœur.

On remarquera la fréquence et la rapidité de la mort chez les jeunes cobayes atteints de spirillose congénitale. Ils succombent 3 ou 4 jours après la naissance. A ce que le spirille marocain se montre bénin pour le cobaye adulte et sévère au contraire pour le frêle organisme du nouveau-né, il ne saurait du reste, y avoir matière à surprise.

Expérience 3. — Le 27 août, une cobaye reçoit dans les muscles de la langue du sang renfermant des spirilles. Apparition de nombreux spirochètes dans le sang le 30 août. On les retrouve abondants le 4 et 5 septembre. Le 6, elle met bas deux petits cobayes. Ceux-ci lui sont enlevés aussitôt et confiés à une mère saine laquelle vient également de mettre bas et dont les petits sont donnés à allaiter à la cobaye spirillienne (Expérience classique du croisement des portées).

Cobayes nés de la mère spirillienne. — N° 1 : Pas de spirilles dans le sang le 10 septembre. Les spirilles sont par contre nombreux le 11.

N° 2 : Aucun spirille dans le sang le 10 ni le 11.

Un accident déterminé par les rats interrompt malheureusement l'observation à ce moment.

Cobayes nés de la mère saine. — A aucun moment, on ne constate dans le sang la présence de spirilles.

Malgré les lacunes présentées par ces observations, celles-ci n'en montrent pas moins que, chez les petits cobayes, la conta-

mination spirillienne peut avoir lieu et qu'elle s'effectue ou pendant la vie intra-utérine ou au moment même de la parturition, les muqueuses pouvant à la rigueur être, à ce moment, souillées par le sang de la mère. Elles montrent aussi que la lactation demeure étrangère à la contamination. L'observation suivante permet de serrer le problème d'un peu plus près encore...

Expérience 4. — Un ornithodore gavé de sang spirillien le 7 septembre est écrasé le 9 dans quelques gouttes d'eau physiologique. L'émulsion est instillée dans le nez et sur les conjonctives d'une cobaye pleine. Apparition des spirilles dans le sang le 13 septembre. Ils sont retrouvés très nombreux le 16 et le 17. Le 17, l'animal est sacrifié. L'œuf est extrait en totalité de la corne utérine. On prend soin d'éviter toute souillure par la moindre goutte de sang maternel en provenance des vaisseaux. L'allantoïde est intacte; l'amnios est vidée et le fœtus, du volume d'un haricot, est broyé dans de l'eau physiologique et inoculé tout entier dans le péritoine d'un cobaye. L'examen du sang, négatif le 20 septembre est positif le 22, fortement positif le 23 et on assiste à l'évolution d'une spirillose expérimentale classique. Il paraît ainsi démontré que c'est au cours même de la vie intra-utérine que *Spirochoeta hispanicum* Var. *maroccanum* peut passer de la mère au fœtus et que le passage peut s'effectuer dès les premières semaines de la gestation.

Ce passage n'est du reste pas fatal. Il n'a pas été réalisé dans l'observation qui suit :

Expérience 5. — Le 26 juillet, on instille dans l'œil d'une cobaye arrivée à une période avancée de la gestation, une goutte de sang spirillien. Le 30 juillet, elle met bas un petit. Le 31, on constate la présence dans le sang de la mère de nombreux spirilles et on assiste chez elle à l'évolution d'une spirillose expérimentale classique. Ce même 31, le petit cobaye qui, au moment de la naissance, paraissait normalement constitué est trouvé couché sur le côté, dyspnéique et agonisant. Pas de spirilles dans le sang. Il est sacrifié *in extremis* et $4/2\text{ cm}^3$ de sang prélevé dans le cœur est inoculé dans le péritoine d'une souris grise. A aucun moment, il n'a été trouvé de spirilles dans le sang de celle-ci.

Mentionnons encore qu'une tentative de transmission de la spirillose de la mère aux petits par le lait a fourni un résultat complètement négatif.

Expérience 6. — Le 28 juillet, une cobaye met bas 3 petits. Aussitôt après la parturition, on lui inocule, par voie à la fois conjonctivale et nasale, du sang renfermant des spirilles puis, lorsque toute trace sanguine a disparu à la surface des muqueuses, on la remet avec ses petits qu'elle allaite normalement. Apparition de spirilles dans le sang de la mère le 1^{er} août. Ces mêmes spirilles sont constatés régulièrement à tous les examens pratiqués jusqu'au 15 août inclusivement. Du 1^{er} août au 27 septembre, de très nombreux examens du sang des trois petits sont effectués. Tous ont donné un résultat négatif.

La conclusion à tirer des faits qui précèdent est que, pour ce qui est de la transmission de la spirillose de la mère au fœtus, *Spirochæta hispanicum* var. *maroccanum* ne se comporte pas d'une façon différente des autres spirochètes récurrents. La transmission de la maladie est fréquente mais n'est pas fatale. Elle s'effectue au cours même de la vie intra-utérine. Elle est susceptible de se produire dès la première semaine de la gestation comme aussi elle peut n'avoir lieu que pendant ses tout derniers jours. La lactation demeure tout à fait étrangère à sa production. Enfin, la survie des petits cobayes atteints de spirillose congénitale n'est que de quelques jours. Plus intéressante peut-être est la question de l'hérédité de l'immunité que nous avons mise à l'étude et qui fera l'objet de communications ultérieures.

Application du spirille marocain à la récurrentothérapie.

Le traitement de la paralysie générale, du tabès, des syphilis graves du système nerveux, des affections neuro-psychiques en général par la malariathérapie se heurte, comme on sait, à de multiples obstacles d'ordre scientifique ou d'ordre pratique (1) : difficulté d'obtenir une souche de *Plasmodium vivax* active et pure de tout mélange avec du *Plasmodium præcox* ; difficulté de la conservation de cette souche par les passages ininterrompus de malade à malade ; nécessité de pratiquer les injections à l'endroit même où se trouve la souche... en conséquence, encombrement, en France tout au moins, des rares asiles d'aliénés où est appliquée la méthode et nécessité de la création coûteuse de centres spéciaux de malariathérapie. Des accidents graves : transmission de la syphilis, inoculation mortelle de *Plasmodium præcox* ont en outre été signalés. L'impaludation n'est possible en somme que dans les rares services spécialement créés pour sa mise en œuvre. Elle est inaccessible aux établissements hospitaliers en général et aux praticiens en particulier.

Ce sont des difficultés pratiques et scientifiques de même ordre qui font que la fièvre récurrente mise en œuvre dans le traitement de la paralysie générale par ROSEMBLUM d'Odessa) dès 1876, puis utilisée parallèlement au paludisme, en Allemagne par PLANT et STEINER (1919), MÜHLENS, WEYGANDT et KIRSCHBAUM ; en

(1) FRIBOURG-BLANC. Le traitement de la paralysie générale et du tabès par la malaria provoquée, Paris 1929, chez MASSON. — CLAUDE. Sur la création de centres de malariathérapie. *Ac. de Médecine*, 23 avril 1929 et Rapport sur la création de centres de malariathérapie. *Ac. de Médecine*, 7 mai 1929.

France par CLAUDE et ZARGOWLA, PRUGNIAUD, etc. a été jusqu'ici bien moins souvent employée que la malaria (1). Il est plus difficile de se procurer des spirochètes que des hématozoaires. Qu'on ait recours à *Sp. obermeieri* ou à *Sp. venezuelensis*, les manipulations sont plus longues et plus délicates puisqu'il faut entretenir le virus en le faisant passer tous les deux ou trois jours de souris à souris ou de rat à rat, guetter l'apparition des spirilles dans le sang, sacrifier l'animal et inoculer sous la peau du patient, deux ou trois heures au maximum après son extraction du cœur, le sang citraté. D'un entretien particulièrement difficile est le virus de la fièvre récurrente à poux du Nord de l'Afrique. On a avancé en outre que les passages d'homme à homme étaient susceptibles d'exalter la virulence du parasite de façon dangereuse; que la récurrente américaine constituait une infection grave capable d'entraîner la mort des sujets débilisés, que la virulence du spirochète pouvait varier d'un sujet à un autre et pour une même souche au point qu'on devait tantôt procéder à une réinfection et tantôt interrompre d'urgence l'évolution de la maladie artificiellement provoquée qui menaçait les jours du patient... D'une façon générale, les auteurs estiment cependant que la fièvre récurrente « donne chez les paralytiques généraux des rémissions comparables à celles procurées par la malaria » (FRIBOURG-BLANC), qu'elle « amène elle aussi des résultats remarquables » (LEROY et MEDAKOWITCH); qu'elle est « moins dangereuse que le paludisme » (LAFORA), qu'elle donne dans la paralysie générale et la syphilis cérébrale grave « une proportion de résultats favorables équivalente à celle de la malarithérapie avec peut-être une action plus rapide et plus intense sur le processus méningo-encéphalitique » (CLAUDE, ZARGOWLA et LIGNIÈRES).

Ce sont donc les longues manipulations nécessitées par l'emploi de *Sp. obermeieri* et de *Sp. venezuelensis* qui semblent surtout avoir pesé sur les décisions des thérapeutes et fait attribuer, dans le traitement des affections neuro-psychiques, la préférence sur la récurrente à la malaria. La plupart des difficultés et des inconvénients signalés disparaissent comme par enchantement si l'on remplace par le spirille de la récurrente hispano-marocaine les parasites de la récurrente mondiale et

(1) CLAUDE, ZARGOWLA et LIGNIÈRES. Sur le traitement des affections neuro-psychiques par la fièvre récurrente américaine (*Paris médical*, 16 octobre 1926). — RAYMOND PRUGNIAUD. Contribution à l'étude du traitement de la paralysie générale par la malaria et le typhus récurrent. *Thèse de Paris*, 1927 (M. LAC, éditeur).

américaine « La longue durée du pouvoir infectieux des ornithodores, disent MM. C. NICOLLE et ANDERSON (1), fera choisir la récurrente espagnole pour les démonstrations pratiques dans les laboratoires et pour les essais thérapeutiques de préférence à la récurrente mondiale dont le virus ne peut être entretenu en permanence sur les poux ». Il semble que le spirille marocain soit le spirille de choix pour le traitement de la paralysie générale et des affections neuro-psychiques. Dans un laboratoire quelque modeste qu'il soit et même dans un simple service hospitalier il est extrêmement facile en effet d'entretenir le parasite de la récurrente hispano-marocaine puisqu'il suffit de faire de cobaye à cobaye et par simple instillation conjonctivale un passage tous les 15 à 20 jours. Il est tout aussi facile de prélever un peu de sang à l'oreille de ce cobaye et, toujours par instillation conjonctivale et à l'aide d'un simple compte-gouttes, de l'inoculer aux paralytiques généraux et aux autres malades justiciables de la méthode. Une instillation nasale serait du reste susceptible de rendre les mêmes services. Tout danger de transmission de la syphilis se trouve écarté. La récurrente marocaine comporte un pronostic sensiblement plus bénin que les récurrentes mondiale ou américaine. Le nombre plus élevé des rechutes paraît être un avantage que pourrait cependant neutraliser en partie la durée ordinairement moindre des accès. Quant à l'arséno-résistance, elle peut difficilement constituer un argument contre l'emploi de la méthode. En cas de réactions trop violentes, des doses élevées d'arsenicaux pourraient être nécessaires afin d'interrompre le cours de la maladie expérimentale, mais ces arsenicaux ont une action bivalente et sont également indiqués dans le traitement de la paralysie générale et dans celui des récurrentes (2). La quinine au contraire n'a d'action que sur le paludisme et elle paraît en outre susceptible de faire fléchir, chez un certain nombre de sujets, les défenses de l'organisme. La récurrentothérapie hispano-marocaine peut ainsi être utilisée dans un grand nombre d'établissements et de services où l'impaludation d'une part, la récurrentothérapie mondiale ou américaine d'autre part seraient d'un emploi très difficile, sinon impossible.

(1) C. NICOLLE et ANDERSON. Fièvre récurrente transmise à la fois par ornithodores et par poux. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1926, p. 226.

(2) On a noté que le paludisme expérimental cédait rapidement à la quinine. La facilité avec laquelle ont guéri les cas publiés de fièvre récurrente de laboratoire permet de supposer que la récurrente expérimentale pourrait céder de même à l'arsénobenzol.

*
*
*

Dans cette voie de l'utilisation thérapeutique de la récurrente marocaine ne pourrait-on aller plus loin encore et mettre le virus à la disposition des services hospitaliers les plus modestes, voire des simples praticiens? PASTERNATSKY avait conservé 10 jours le spirille d'OBERMEIER vivant chez la sangsue et KARLINSKI avait vu, dans le tube digestif de ces mêmes sangsues, appliquées sur le corps des malades, ce même spirille conserver sa mobilité pendant trois semaines. On conçoit quelles facilités le spirille marocain aurait données à la récurrentothérapie s'il s'était, chez la sangsue, comporté comme le spirille d'OBERMEIER. Il n'en est rien malheureusement. Il résulte en effet de nos expériences, que chez *Hirudo troctina* nomme chez *Limnatis nilotica* la survie de *Spirochaeta hispanicum* ingéré avec le sang est inférieure à 4 jours. L'espoir doit donc être abandonné de pouvoir envoyer par la poste au médecin d'hôpital ou au praticien une sangsue gorgée du sang d'un cobaye infecté. Ainsi que nous l'avons vu, le spirille marocain persiste un temps très long dans le cerveau des cobayes guéris de la récurrente. L'immersion en glycérine fait toutefois périr le parasite très rapidement et on ne peut songer à expédier un cerveau spirillaire comme un cerveau rabique. Peut-être l'enrobage dans du sucre en poudre ou dans du sel marin donnerait-il des résultats différents de l'enrobage en glycérine. Des expériences en cours nous l'apprendront prochainement (1).

Dans les pays où l'on peut se procurer des ornithodores le plus simple paraît être de recourir, pour l'envoi du virus, à cet animal dont la vitalité est si considérable et qui peut vivre jusqu'à deux années sans manger. Les acariens à jeun sont placés dans une cuve de verre en même temps qu'un cobaye spirillien. Au bout de quelques minutes les ornithodores sont fixés; ils se gorgent de sang, se détachent et on les retrouve bientôt au fond du bac, libres et l'abdomen rebondi. On les saisit avec une pince avec précautions et on les expédie dans un tube de verre ou dans une petite boîte, au milieu de bourres de papier buvard destinées à amortir les chocs. Il suffit à l'arrivée, de les écraser dans un peu d'eau bouillie et d'instiller quelques gouttes de l'émulsion dans la conjonctive du patient. Nous avons constaté

(1) Les expériences ont été faites. Elles ont montré que le sel marin et le sucre en poudre avaient sur les spirilles contenus dans le tissu cérébral une action identique à celle de la glycérine. Les microorganismes sont détruits en moins de quatre jours.

la persistance de la virulence du spirille chez l'ornithodore 7 jours encore après le repas infectant, ce qui donne une marge très suffisante pour les expéditions même à de grandes distances.

A défaut d'ornithodores gorgés de sang de cobaye, c'est le cobaye spirillien lui-même qui peut être apporté à pied d'œuvre par un convoyeur ou même expédié par chemin de fer. Comme il suffit de prendre une goutte de sang à l'oreille et de la déposer sur la conjonctive, un même animal peut servir à donner la récurrente à de nombreux sujets. S'il dispose de cobayes, un service hospitalier, même dépourvu de laboratoire, peut ensuite entretenir le virus puisque le cobaye s'inocule lui aussi par instillation conjonctivale et qu'il n'est pas nécessaire de faire plus d'un passage toutes les 3 semaines...

Cependant, l'envoi d'un cobaye étant susceptible de se heurter à des difficultés d'ordre pratique, nous nous sommes demandés — après avoir échoué dans nos essais de conservation du virus espagnol chez la sangsue — si le spirochète ne trouverait pas pour cette conservation de meilleures conditions *in vitro* qu'*in vivo*. De fait, du sang de cobaye renfermant des spirilles est prélevé par ponction cardiaque ; il est défibriné par agitation dans une fiole de Gayon stérilisée, renfermant des perles de verre puis conservé à la température du laboratoire (25 degrés au moment de nos expériences) dans des pipettes bouchées au coton. Après un nombre de jours variable, ce sang est aspiré dans une seringue et inoculé à la dose d'un demi-centimètre cube dans le péritoine d'un cobaye neuf. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

Date de l'expérience	Temps écoulé entre le prélèvement du sang et son inoculation	Résultats de l'inoculation intrapéritonéale
21 août	24 h.	+
22 »	48 h.	Mort le lendemain
23 »	3 jours	+
26 »	6 jours	+
4 septembre	4 jours	+
12 »	8 jours	0
22 »	9 jours	+
23 »	12 jours	+

Il résulte de ces faits que, dans du sang défibriné contenu dans des pipettes et maintenu, au laboratoire, à une température de + 25°C, *Spirochaeta hispanicum* var. *marocanum* conserve encore — tout au moins pour le péritoine du cobaye — sa virulence après 12 jours. Il est très probable que nous

n'avons pas atteint avec ces 12 jours la limite supérieure de la conservation mais, en serait-il ainsi que ce délai se prêterait largement à toutes les expéditions de sang susceptibles d'être effectuées dans le rayon d'action d'un Institut Bactériologique. Si — ce que nous ignorons — des températures plus basses que celles sur lesquelles nous avons expérimenté, ainsi que les variations thermiques auxquelles sont exposées des pipettes envoyées par la poste, ne devaient pas exercer sur la vitalité et la virulence du spirochète une action atténuante, il y aurait certainement là, pour les besoins de la récurrentothérapie un procédé très simple et très pratique de transport. Il pourrait toutefois être indiqué de recourir, avec le sang ainsi expédié, moins à une instillation oculaire ou nasale qu'à une inoculation sous-cutanée, celle-ci se prêtant à l'injection d'une quantité beaucoup plus considérable de liquide c'est-à-dire de virus.

On peut enfin se demander si *Spirochaeta hispanicum* v. *maroccanum* ne pourrait pas être envoyé du laboratoire au service hospitalier sous forme de cultures. Bien que la question de la culture des spirochètes des fièvres récurrentes soit déjà ancienne et que depuis les premiers travaux de LEVADITI et de NOGUCHI la bibliographie en soit considérable, elle ne nous paraît pas assez avancée pour pouvoir quitter encore le domaine du laboratoire et entrer dans celui de la pratique. La culture de *Spirochaeta hispanicum* a été réalisée pour la première fois en 1926 par M. AZNAR sur le milieu d'UNGHERMANN et sur ceux d'ARISTOWSKY et HOELTZER. Il a vu le spirochète vivant jusqu'à 28 jours dans des tubes laissés à la température de + 15 à + 18 et il a pu obtenir 8 repiquages. Tout récemment à Montevideo, MM. R. V. TALICE et N. SURRACO (1) ont réussi à cultiver *Sp. hispanicum* dans le milieu d'UNGHERMANN simplifié (sérum pur de lapin non inactivé, non additionné de sang, en anaérobiose à 37). Ils ont pu réaliser *in vitro* 43 passages. La virulence a été conservée pour les animaux (20 animaux à différentes époques) et pour l'homme (14 inoculations). Peut-être la culture de *Spirochaeta hispanicum* est-elle pour la conservation de ce spirochète et son envoi aux services de récurrentothérapie la méthode de l'avenir, mais il paraît prématuré d'émettre une opinion ferme à ce sujet (2). Provisoirement, c'est aux procédés précédemment

(1) R. V. TALICE et N. SURRACO. Sur la culture du *Treponema hispanicum*. *Annales de Parasitologie*, t. VII, n° 2, 1^{er} mars 1929, pp. 133-139.

(2) Nous étudions en ce moment la culture *in vitro* de notre souche de *Spirochaeta Hispanicum* var. *Maroccanum*. Les milieux les plus favorables sont le liquide d'ascite naturel ou le sérum humain non inactivé, recouverts d'huile

exposés : envoi d'ornithodores, de cobayes, de pipettes de sang défibriné, qu'il convient d'avoir recours. Ne réalisent-ils pas, pour la pratique de la récurrentothérapie un progrès déjà appréciable ?

Prophylaxie et traitement.

La fièvre récurrente marocaine étant transmise à l'homme par les poux et les tiques (*Ornithodorus maroccanus*) il est facile de déduire de cette donnée la prophylaxie. Pour une part, celle-ci se confond avec la prophylaxie du typhus exanthématique et est par conséquent trop connue pour qu'il soit nécessaire de la décrire à nouveau. Il faut noter cependant qu'elle doit être plus rigoureuse encore, la transmission de la récurrente étant héréditaire chez le pou alors que celle du typhus exanthématique ne l'est pas. Pour se préserver des tiques, on se souviendra de ce que, d'une façon générale, ces acariens ont les mœurs des punaises. C'est donc la nuit qu'on est surtout exposé à contracter la maladie. On se méfiera des maisons indigènes, des nattes, des tapis, des parties de campagne. On évitera de coucher sur le sol. Bien que les rapports de l'ornithodore et du porc soient mal précisés, on redoublera de précaution au voisinage des porcheries. Il est des circonstances où il sera prudent de laisser toute la nuit une lumière allumée ou encore de coucher dans un hamac. Le blanchiment à la chaux, le feu, l'exposition au soleil rendront de grands services dans des cas particuliers. Un de nos malades incriminait des tiques qui l'avaient piqué aux jambes au cours d'une partie de chasse. Le port de bottes ou de guêtres peut donc avoir son utilité. Il n'est pas certain toutefois qu'une personne qui parviendrait à se préserver complètement des poux et des tiques serait sûrement à l'abri de la récurrente. Au Maroc, il est d'observation courante que la maladie apparaît avec le paludisme et disparaît avec lui, ce qui autorise l'hypothèse d'une transmission par les moustiques. D'autre part, M. HORNUS a été frappé à Rabat de la prédominance de la maladie chez des militaires européens vivant dans des conclusions telles que les piqûres par les poux et les tiques pouvaient à coup sûr être exclues. Il a été amené à conclure que la maladie était susceptible d'être transmise par un agent pathogène se trouvant dans le sol ou les parois des habitations et pouvant y conserver longtemps sa virulence.

de vaseline. Dans ces conditions d'anaérobiose relative, nous avons déjà obtenu 5 passages : le micro-organisme a conservé sa vitalité et sa virulence pour le péritoine du cobaye. Nous poursuivons les passages en série et l'étude du comportement du spirille *in vitro*.

Dans ces dernières années, le traitement des fièvres récurrentes en général et celui des récurrentes à spirilles d'OBERMEIER et de DUTTON en particulier a fait l'objet de très nombreux travaux. Tous les auteurs sont d'accord sur la complète inefficacité de la quinine. Ce sont les préparations arsenicales qui constituent le médicament de choix et parmi elles ce sont les injections intraveineuses de novo-arséno-benzol qui donnent les résultats les plus favorables. 75 centigrammes de novarsénobenzol Billon dissous dans 20 cm³ d'eau distillée (0,15 d'arsenic), injectée dans les veines du malade, guérissent immédiatement et sans rechute, disent MM. C. NICOLLE et BLAISOT (1). La majorité des auteurs n'injecte toutefois que de 0,30 à 0,50 de g14 (0,6 à 0,10 d'arsenic). L'acétylarsan présenterait des propriétés spirillicides équivalentes. Pour M. ESQUIER (2) qui a eu l'occasion de traiter à Constantine de nombreuses récurrentes à spirilles d'OBERMEIER 2 cm³ (0,46 du produit actif = 0,10 d'arsenic) injectés sous la peau seraient suffisants pour stériliser le malade et le mettre à l'abri des accès suivants. Contre le spirochète de DUTTON, l'antimoine sous forme de stibosan, aurait à peu près la même efficacité que le g14 (SCHOCKAERT) (3) et avec les nouvelles préparations d'or appelés Solganol et A 69 on pourrait détruire les spirochètes africains qui, dans l'intervalle des accès, se trouvent dans le système nerveux central des souris et des rats alors que le salvarsan et ses dérivés n'exerceraient dans ces conditions aucune action (STEINER et FISCHL) (4). On sait que les divers spirilles de la fièvre récurrente très sensibles aux arséno-benzols chez l'homme leur résistent beaucoup chez la souris.

Les notions acquises sur le traitement de la fièvre récurrente en général et des récurrentes à spirilles d'OBERMEIER et de DUTTON en particulier ne sont que partiellement applicables au traitement de la fièvre récurrente hispano-marocaine. Ce qui caractérise celle-ci au point de vue thérapeutique c'est son arséno-résistance et on ne peut souscrire au Maroc à cette affirmation de M. TOURNADE (5) que l'arsénobenzol serait le spéci-

(1) NICOLLE et BLAISOT. Article : fièvre récurrente du nouveau traité de médecine, fasc. V.

(2) ESQUIER. Traitement de la fièvre récurrente par l'acétylarsan. *Soc. de Path. Exotique*, 1928, p. 113.

(3) SCHOCKAERT. Action thérapeutique de l'antimoine sur le *Spirochaeta duttoni*. *C. R. Soc. de Biologie*, 1928, pp. 654-656.

(4) STEINER et FISCHL. — Recherches expérimentales sur la Pathologie et le traitement des maladies à spirochètes. Sur l'action des préparations d'or dans la récurrente expérimentale. *Klin. Wochenschrift*, 1929, pp. 582-585.

(5) TOURNADE. *Loc. cit.*

fique du spirille comme la quinine est celui du paludisme. Il est d'observation courante qu'une dose de 0,30 à 0,45 injectée dans la veine aussitôt le diagnostic établi amène en général de suite la cessation de la fièvre, de la rachialgie de la courbature mais qu'elle est insuffisante à empêcher les récidives. La même dose injectée hebdomadairement permet souvent d'éviter la répétition des accidents mais la réussite n'est pas fatale. On a parfois l'impression que les parasites deviennent de plus en plus résistants au fur et à mesure que la maladie évolue et que les injections se multiplient. Sur 8 malades traités par le néosalvarsan, M. SADI DE BUEN (1) a eu 2 rechutes malgré une administration intraveineuse de 0,45 et de 0,75. Sur 3 cas traités par le stovarsol *per os*, 2 n'ont pas paru influencés et un malade qui avait pris 8 g. 50 du médicament n'en a pas moins présenté une rechute. 5 cas ont été soignés par le spirocide (2) (acide 4-oxy-3 acétylamino-phénylarsinique). Deux rechutes se sont produites malgré le médicament. Il semble que l'arsénobenzol (ou l'acétylarsan) doive être employé à forte dose. Les injections doivent aussi être répétées fréquemment et dans l'intervalle des injections, il est indiqué d'administrer à hautes doses également le stovarsol par la bouche. Les recherches de M. PIERRE NICOLLE (3) ont montré que chez la souris, le spirille de la fièvre récurrente espagnole montrait la même résistance aux arséno-benzols que les autres spirochètes récurrents. On pouvait le prévoir *a priori*. Ce qui caractérise essentiellement la récurrente hispano-marocaine au point de vue thérapeutique, c'est que cette arsénorésistance s'observe non seulement chez la souris mais encore et surtout chez l'homme. Bien qu'elle ne soit pas insurmontable, il serait intéressant de trouver aux arsenicaux un succédané. Peut-être les injections intraveineuses de trypaflavine (5 à 10 centimètres cubes suivant l'âge du malade, d'une solution à 1/2 ou à 2 p. 100) devraient-elles être essayées. Le médicament dont l'action bactéricide est très marquée peut aussi s'employer en lavement.

(1) SADI DE BUEN. Note préliminaire sur le traitement de la fièvre récurrente espagnole. *Medicina de los Paises Calidos*, 1928, p. 539.

(2) Mode d'administration habituel du spirocide chez l'adulte 3 ou 4 comprimés de 0,25 par jour tous les 2 jours jusqu'à une dose totale de 14 grammes en 28 jours. Après un repos de 4 jours, on peut reprendre l'usage du médicament.

(3) PIERRE NICOLLE. Etude chimiothérapique de la spirochétose espagnole chez la souris. *Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, 1928, n° 3, pp. 218-221.

ADDENDUM

AU SUJET DU RÉSERVOIR DU VIRUS RÉCURRENT MAROCAIN
DANS LA NATURE

La fièvre récurrente marocaine est transmise à l'homme par *Ornithodoros maroccanus*. Mais à quel réservoir de virus s'alimente cet acarien? M. C. NICOLLE ne croit pas que ce soit au porc, réfractaire au virus de la tique que cependant il nourrit, mais aux petits mammifères, commensaux des étables en particulier aux rongeurs. M. C. NICOLLE a donc convié les médecins du Maroc à chercher, soit au voisinage des porcheries, soit en dehors d'elles, la présence des spirochètes chez les ornithodores et, celle-ci une fois reconnue, l'existence du virus récurrent espagnol chez les petits mammifères : rongeurs, insectivores dont les espèces seraient ensuite à déterminer. Nous nous trouvons malheureusement à Tanger dans de bien mauvaises conditions pour répondre à cet appel. En 18 ans, nous n'avons eu à connaître que 5 cas de fièvre récurrente parmi lesquels ne figure qu'un seul cas vraiment Tangérois. Le malade qui, récemment, nous a fourni la souche objet de ce travail venait de Tétouan c'est-à-dire d'une zone sur laquelle, pour beaucoup de raisons, il nous est bien difficile de faire porter nos investigations. En rapport avec la grande rareté de la fièvre récurrente dans la zone internationale du Maroc, nous devons signaler que nous y avons cherché en vain les ornithodores dans les porcheries et les terriers.

La presque totalité du périmètre continental de Tanger est formée de dunes quaternaires qui, en de très nombreux points, ont longtemps servi de dépotoir. Des porcheries s'y sont édifiées. Les unes sont encore occupées. Des autres, il ne reste que quelques vestiges. Le sol est formé d'un mélange de sable et de détritiques organiques ou minéraux les plus variés. Les petits rongeurs, les rats en particulier pullulent, comme le prouve l'abondance de leurs déjections. Nous avons visité une dizaine de ces installations et avons recherché les ixodes dans les interstices des parois, entre les planches ou les briques, dans la poussière du sol, dans les pierres. Tous nos efforts sont demeurés vains. Nous n'avons pas découvert un seul ornithodore.

Nous n'avons pas été plus heureux dans les explorations de terriers, effectuées en pleine campagne. Nous n'en rapporterons qu'un exemple : le village indigène de Médiouna est situé sur un plateau siliceux tertiaire ; le terrain superficiel est un grès

grossier dont les habitants tirent des meules renommées. C'est dire que cette roche se laisse facilement attaquer par l'outil. Les animaux fouisseurs ont également prise sur elle; aussi la lande qui occupe l'immense plateau qui s'étend du village aux « Grottes d'Hercule » est-elle pourvue d'innombrables terriers. A l'aide de la pioche et du racloir, nous avons récolté de la terre dans ceux qui nous ont été indiqués comme occupés par des lapins, des petits rongeurs et même des porcs-épics. Aucun ornithodore n'a été rencontré.

Comment expliquer l'absence de cet acarien à Tanger (1) alors qu'il pullule dans de si nombreuses régions de l'Afrique Mineure, les Doukkala et le Maroc Oriental (DELANOÏE), le Sud Oranais (FOLEY et PARROT), le Sud Constantinois (SERGENT et PARROT), etc. ? Peut-être les terrains acides de la zone de Tanger leur sont-ils peu favorables... Peut-être aussi, les pluies abondantes et soudaines du Détroit de Gibraltar les empêchent-elles, en envahissant subitement les gîtes souterrains, de vivre en sécurité et de faire souche. La biologie de ces acariens ne nous est pas assez familière pour que nous puissions nous prononcer. Nous ne pouvons donc que constater la rareté de la fièvre récurrente espagnole dans la zone Tangéroise, signaler un rapport entre cette rareté et l'absence d'ornithodore et, à notre grand regret laisser à d'autres géographiquement plus favorisés le soin de trouver une solution au problème du réservoir du virus, si magistralement posé par M. C. NICOLLE.

Y a-t-il des formes d'évolution des trypanosomes chez l'hôte vertébré ?

Par J. SCHWETZ et L. FORNARA.

Nous avons choisi comme titre de notre petite étude la question posée par LAVERAN et MESNIL dans leur traité classique sur les trypanosomes et les trypanosomiasés (p. 46). A la question ainsi posée, les illustres savants répondent : « Posée dès le début des recherches sur les trypanosomes, cette question ne nous paraît pas encore résolue ».

MOORE et BREINL ont trouvé dans le sang, et même dans les organes, des masses nucléaires arrondies avec une autre (et

(1) Tous les ornithodores qui nous ont servi à effectuer les expériences mentionnées dans ce travail nous ont été aimablement donnés par nos collègues et amis : MM. VELU et BALOZET que nous remercions bien vivement.

même deux) petite masse nucléaire au centre. Ils considèrent ces doubles masses chromatiques comme des formes de résistance (*latent bodies*, corps latents) : la grosse masse nucléaire deviendrait le noyau du futur trypanosome et la petite masse centrale, le centrosome-blépharoplaste. Mais HINDLE a fait remarquer que, le noyau étant la dernière partie du trypanosome qui est détruite, les « corps latents » sont tout simplement des « formes de dégénérescence », l'avant-dernier stade de la disparition complète du trypanosome.

Et effectivement, si l'on examine le sang périphérique — et surtout le sang-jus du cœur — quelques temps (quelques heures) après la mort d'un animal trypanosomé on trouve tous les stades intermédiaires entre un trypanosome normal et les *latent bodies*, ce qui plaide en faveur de l'idée de dégénérescence, c'est-à-dire de l'opinion qu'il s'agit tout simplement de trypanosomes malades et même mourants.

Etudiant la vitalité des trypanosomes dans les cadavres des divers animaux, BLACKLOCK trouve diverses formes de dégénérescences, les corps latents y compris, et arrive à la conclusion qu'on peut trouver des trypanosomes vivants jusqu'à 48 h. après la mort, de sorte que ce sont ces trypanosomes vivants qui sont infectants et non pas les *latent bodies*.

La question pourrait donc être considérée comme tranchée. Toutefois, certains points restent obscurs et certains faits, inexplicables. FANTHAM a trouvé des *latent bodies* avec une petite masse nucléaire non pas au centre du noyau, mais à côté de ce dernier. Ces formes sont d'ailleurs également reproduites par BLACKLOCK dans la figure accompagnant son étude. Comment expliquer que par la simple dégénérescence du trypanosome le centrosome se rapproche du noyau ?

Sans nous croire autorisés à répondre catégoriquement à cette question, nous croyons utile de signaler — ne fût-ce qu'à titre d'une simple contribution, — certains faits observés par nous.

*
* *

Depuis notre arrivée à Stanleyville, en 1927, nous nous occupons, entre autres, du traitement des bovidés trypanosomés. Suivant les troupeaux, il s'agit tantôt de *Tr. congolense* (ou *dimorphon*), tantôt de *Tr. vivax* (*Cazalboui*), et tantôt des deux, c'est-à-dire d'infection mixte. Plusieurs centaines de bêtes malades furent traitées par nous avec un résultat tantôt très bon mais tantôt — et le plus souvent — bien médiocre. Nous n'avons presque pas besoin d'ajouter que ce sont les bêtes infectées de

Tr. congolense qui sont les plus récalcitrantes au traitement. Cette résistance au traitement était — et est — de deux ordres différents. Un certain nombre de bêtes gardaient les trypanosomes dans le sang périphérique malgré un long traitement varié. Chez d'autres, les trypanosomes disparaissent, mais les bêtes maigrissent, s'affaiblissent, se couchent et finissent par mourir dans une prostration complète, quoique des examens répétés et variés (à frais, en goutte épaisse et en frottis étalés) n'arrivent pas à déceler un seul trypanosome dans le sang périphérique. Phénomène, en somme, analogue à celui que l'on observe dans la trypanosomiase humaine.

Mais maintes fois, nous avons constaté ceci : pas un seul trypanosome dans le sang périphérique de la bête mourante. Il suffit d'examiner le sang du cœur pour en trouver. Et si l'on ne trouve pas de trypanosomes dans le sang même du cœur, on en trouve parfois dans le « jus » du cœur. Ces derniers trypanosomes sont dans la règle polymorphes et dégénérés, et, à côté de trypanosomes normaux, typiques, on trouve toutes les formes de passage connues et déjà décrites. La prédominance de telle ou de telle autre forme dépend en général du laps de temps écoulé entre la mort de l'animal et le prélèvement des organes.

En faisant un jour une série de frottis avec la substance cardiaque d'une vache atteinte de *Tr. congolense* pour une collection de préparations de sarcocystes, et en les réexaminant après coloration, un de nous fut frappé par une trouvaille assez bizarre et peu ordinaire. Un des frottis contenait un amas d'organismes ressemblant à s'y méprendre à des *Leishmania*, c'est-à-dire une masse protoplasmique parsemée de noyaux flanqués de petits noyaux (« centrosomes »). Par place, on voyait même — ou du moins on soupçonnait — une espèce de membrane autour du protoplasme entourant les deux masses nucléaires. Dans un deuxième frottis, nous avons également trouvé ces organismes Leishmaniomorphes, ou Leishmanioïdes ; mais dans les autres frottis, nous n'avons trouvé que les formes habituelles de trypanosomes.

Supposant qu'il s'agit, peut-être, de formes spéciales se trouvant *dans les tissus*, nous avons décidé de chercher ces mêmes formes dans les coupes du cœur et des autres organes de bêtes mortes de trypanosomiase ou tuées *in extremis*. Et effectivement, dans les *capillaires* du cœur et d'autres organes (poumon, rate) nous avons trouvé des formes spéciales que nous avons appelées « corps chromatiques » et qui se présentent sous l'aspect de deux masses chromatiques : une grande et une petite.

Nous avons exposé nos observations préliminaires dans deux

notes publiées (3 et 4). Depuis lors, nous avons pu reprendre nos observations et recherches. Comme il s'agit d'un travail compliqué et de très longue haleine, nous croyons bien faire de publier dès à présent le résultat de nos observations. Les figures jointes à notre note nous dispenseront de longues considérations. Nous joignons en même temps à notre note les frottis et les coupes qui ont servi pour nos figures.

Nous allons donc exposer très brièvement nos récentes constatations.

N° 1. *Vache n° 111*. — Trouvée atteinte de *Tr. congolense* en mai 1928. Après un long traitement varié, on trouva encore des trypanosomes, le 4 octobre 1928. On trouve ensuite des trypanosomes après un long traitement à l'émétique, le 6 mars 1929. Le 15 mai, l'examen du sang périphérique est négatif, mais la bête maigrit de plus en plus et elle est abattue *in extremis*, le 10 juin. Pas de trypanosomes dans le sang périphérique ni dans les frottis de tous les organes. L'examen des coupes des organes des plus variés (ganglions lymphatiques, cœur, foie, intestins, poumons, reins, ovaires et rate) est négatif.

N° 2. *Vache n° 51*. — Trouvée atteinte de *Tr. congolense* au début de 1928. Après un long traitement, l'examen est négatif, le 4 octobre, mais il redevient positif le 5 décembre. Après un nouveau long traitement la bête est trouvée négative le 6 mars 1929, le 16 mai et le 20 juin. Mais elle se couche le 16 juillet et meurt le 27 juillet. Les examens répétés n'arrivent pas à déceler un seul trypanosome. Les frottis faits avec le sang et le jus des divers organes sont tous négatifs.

N° 3. *Vache n° 30*. — Trouvée atteinte de *Tr. vivax* et de *Tr. congolense* à la même époque que les deux précédentes. Long traitement varié. La bête est négative le 4 octobre, mais elle redevient positive le 5 décembre. Elle est de nouveau traitée à plusieurs reprises, mais malgré cela elle est tantôt négative et tantôt positive (*Tr. congolense*). Elle se couche le 1^{er} juillet 1929. L'examen du sang révèle de rares *Tr. congolense*. La bête reçoit 50 cg. d'émétique, et on ne trouve plus chez elle de trypanosomes, pas même au moment de sa mort, le 4 juillet. Tous les organes furent examinés, aussi bien en frottis de leur jus qu'en coupes, avec un résultat parfaitement négatif.

N°s 4 à 7. — Nous croyons inutile de donner des renseignements même brefs sur les quatre bêtes en question (n°s 147-38-35 et 85) qui ressemblent à tous les points de vue aux trois bêtes précédentes. C'est-à-dire que, trouvées toutes positives (*Tr. congolense* ou *Tr. congolense* + *Tr. vivax*), ces bêtes sont tantôt négatives et tantôt positives après plusieurs séries de traite-

ments. Mais toutes ces bêtes finissent par s'affaiblir et par mourir, malgré que, ni avant la mort ni *in extremis*, on ne trouve pas un seul trypanosome dans le sang périphérique. L'examen de tous les organes de toutes ces bêtes reste également parfaitement négatif.

N° 8. *Vache n° 43*. — Provient d'un autre troupeau que les bêtes précédentes. Examinée pour la 1^{re} fois le 15 juin 1929. Rares *Tr. congolense*. Le 8 juillet, elle reçoit 50 cg. d'émétique et le 15 juillet 5 g. d'atoxyl. La bête se couche subitement le 21 juillet et elle est abattue, *in extremis*, le 22. L'examen de son sang, à frais, au moment de la mort, est négatif mais on trouve de rares *Tr. congolense* dans une goutte épaisse colorée. Dans le liquide céphalo-rachidien on trouve après une simple centrifugation également des trypanosomes, mais nous devons dire que ce liquide était un peu mélangé au sang.

Vu l'importance du résultat de l'examen complet de cette bête, nous croyons utile de donner une liste des organes examinés avec le résultat de notre examen.

I. — FROTTIS DES ORGANES

N. B. Le sang fut d'abord exprimé, ou essuyé avec du papier filtre, de sorte qu'il s'agissait de frottis de jus des organes et non pas de sang proprement dit.

1) Myocarde.	Tr. congolense ++
2) Ganglions lymphatiques.	Trypanosomes +
3) Foie	Négatif
4) Méninges.	Trypanosomes ++
5) Cerveau (écrasement).	Trypanosomes et, en plus, formes leishmanioïdes.
6) Reins	Négatif
7) Rate	Négatif
8) Péritoine.	Négatif
9) Plèvre.	Trypanosomes +
10) Poumons	Trypanosomes +

II. — COUPES DES ORGANES

1) Cerveau	Trypanosomes et, en plus, de nombreuses formes leishmanioïdes (v. fig. 1).
2) Myocarde.	Rares formes leishmanioïdes (v. fig. 1).

Et disons de suite qu'aussi bien dans le cerveau que dans le cœur nous avons trouvé les formes leishmanioïdes et les quelques rares trypanosomes *uniquement dans les capillaires*. Il en



- 1 capillaire cérébral (préparation par écrasement) - bichette no II
- 2 id id id
- 3 parasites trouvés dans le liquide céphalo-rachidien - bichette I
- 4 parasites trouvés dans le suc du myocarde - bichette I
- 5 coupe du myocarde - bichette no II
- 6 parasites trouvés dans le sang périphérique - bichette I

Figure 1

Boche N° 43. Diverses formes de trypanosomes trouvées dans les frottis et les coupes des organes.

était de même dans les frottis du cerveau, qui, en réalité, n'étaient pas de simples frottis, mais un écrasement de la substance cérébrale et où on pouvait par conséquent bien voir les capillaires contenant encore des globules rouges. C'est uniquement dans ces capillaires que nous avons trouvé les formes leishmanioïdes, comme on peut le voir dans la figure I.

*
* *

Outre la trypanosomiase des bovidés nous avons eu également à faire à celle des ovidés et des suidés. Nous avons pu faire des recherches bien complètes chez un porc (n° 3). Il s'agissait d'une jeune femelle apportée au Laboratoire dans un très mauvais état. L'examen du sang périphérique révéla la présence de très nombreux trypanosomes, dont beaucoup étaient en division. Il s'agissait de *Tr. congolense* peu typique. D'abord, les trypanosomes étaient plus longs et plus minces que le *Tr. congolense* habituel (12-14 microns $\times$ 1-2 microns). Certains spécimens présentaient en outre un petit flagelle libre. De sorte que, en résumé, le trypanosome avait plutôt l'aspect de *Tr. dimorphon*.

L'animal fut abattu, le 2 juin 1929, et nous procédâmes instantanément, pour ainsi dire, à la fabrication de frottis et à la fixation des divers organes. Et voici le résultat de l'examen de ces diverses préparations (voir figure II).

I. — FROTTIS DES ORGANES

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1) Paroi intestinale | Trypanosomes + |
| 2) Reins | Trypanosomes + ; formes leishmanioïdes, libres et phagocytées. |
| 3) Foie | Trypanosomes + ; formes leishmanioïdes, dont quelques-unes avec une membrane bien nette autour du protoplasme. |
| 4) Myocarde | Trypanosomes minces et en division : formes leishmanioïdes libres et phagocytées ; formes leishmanioïdes en division. |
| 5) Rate | Formes leishmanioïdes, libres et phagocytées. |
| 6) Poumons | Trypanosomes minces et trapus ++ ; formes leishmanioïdes avec, et, surtout, sans membrane. |
| 7) Ovaires | Trypanosomes, surtout formes minces ; formes leishmanioïdes. |
| 8) Liquide céphalo-rachidien | Négatif. |



Figure 8
Dure N° 3. Diverses formes de *Trypanosoma* trouvées dans les protos et les corps des organes

- 9) Cerveau (frottis) . . . Trypanosomes : formes habituelles et surtout minces; nombreuses formes leishmanioïdes.
- 10) Cerveau (écrasement) . Nombreuses formes leishmanioïdes dans les capillaires; quelques-unes, phagocytées. Rares trypanosomes, également dans les capillaires.

II. — COUPES DES ORGANES

- 1) Cerveau Très rares trypanosomes et formes leishmanioïdes, dans les capillaires veineux.
- 2) Myocarde. Très rares formes leishmanioïdes dans les capillaires, de même que dans le sang ventriculaire accolé à l'endocarde.
- 3) Rate Un groupe de formes leishmanioïdes, dans un sinus.

Nous n'avons rien trouvé, ni trypanosomes ni corps leishmanioïdes, dans les coupes de tous les autres organes.

DISCUSSION ET RÉSUMÉ

Dans les notes précédentes sur le même sujet, nous avons signalé la présence de vrais trypanosomes et de formes leishmanioïdes dans les organes des bêtes traitées, malgré l'absence complète de trypanosomes dans leur sang périphérique. On a vu que dans les bêtes dont il est question dans cette note, nous n'avons rien trouvé dans les organes, quand le sang périphérique était négatif. C'est probablement parce que nos bêtes avaient subi plusieurs séries de divers traitements et ne sont probablement mortes que de causes post-trypanosomiques (intoxication). D'ailleurs, la mort de plusieurs de nos bêtes négatives était manifestement due à d'autres causes, provoquées, il est vrai, ou peut-être, indirectement par la trypanosomiase ou le traitement. Ainsi, la vache n° 51 fut trouvée atteinte de néphrite parenchymateuse aiguë et de dégénérescence graisseuse du foie. Une autre vache avait avorté et elle est morte vraisemblablement des suites de cet avortement.

D'ailleurs, ce qui nous intéresse ici tout spécialement et ce qui est le sujet même unique de notre étude, c'est le caractère, ou la signification, de ces « corps leishmanioïdes » que nous avons trouvé dans les capillaires des divers organes et tout spécialement dans ceux du cerveau. Il est évident que ces mêmes corps trouvés dans les frottis des organes proviennent de ces mêmes capillaires.

Encore une fois, ces formes leishmanioïdes sont-elles des formes de résistance ou de dégénérescence ? Il ne s'agit évidemment pas d'une simple destruction des trypanosomes, puisque l'on n'observe jamais ces mêmes formes dans le sang périphérique. D'autre part, tous nos frottis et tous nos prélèvements furent faits immédiatement après la mort de l'animal, de sorte qu'il ne s'agit pas ici d'une simple involution cadavérique. Les écrasements du cerveau, les préparations certes les plus intéressantes, furent fixées par la voie humide. Nous constatons donc un phénomène analogue aux *formes en division* de *Plasmodium falciparum*, qu'on ne trouve que dans les capillaires des organes. Les amas de nos corps leishmanioïdes ressemblent beaucoup à ce qu'on trouve dans les organes des individus atteints de *Schizotrypanum cruzi*. Là aussi, on peut trouver, dans les organes, à côté des *Leishmania*, de vrais trypanosomes. D'autre part, nous avons trouvé bien rarement les deux masses nucléaires entourées de protoplasme et d'une membrane bien nette. En général, il s'agit tout simplement de deux masses chromatiques, une plus grande et une plus petite, sans protoplasme bien net autour, et c'est pour cela que nous les avons appelées « corps chromatiques ». La petite masse nucléaire est parfois à côté de la plus grande et parfois comme dans une espèce de vacuole de cette dernière. Elles rappellent en somme par conséquent les « corps latents » de MOORE et BREINL.

Nous avons donc exposé et commenté nous mêmes bien objectivement nos quelques constatations. Nous les soumettons à la discussion générale. Nous continuerons nos recherches et nous espérons que d'autres le feront également.

Laboratoire de Parasitologie de Stanleyville.

BIBLIOGRAPHIE

1. LAVERAN et MESNIL. — Trypanosomes et trypanosomiasés. Paris, 1912 (Bibliographie complète jusque 1912).
2. B. BLACKLOCK. — The vitality of, and changes undergone by, Trypanosomes in the cadaver of the animal Host. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, mai 1912.
3. J. SCHWETZ. — Un stade leishmanioïde dans l'évolution du Tr. vivax et du Tr. congolense dimorphon chez l'hôte vertébré (hovidés). *Annales de la Société belge de Médecine Tropicale*, décembre 1928.
4. J. SCHWETZ et L. FORNARA. — Notes d'histologie pathologique sur le Tr. dimorphon-congolense (*Ibidem*).

N. B. — Nous n'avons pas sous la main les travaux de MOORE et BREINL, de FANTHAM et de HINDLE. Toutes ces publications sont citées et indiquées dans le livre de LAVERAN et MESNIL.

Au sujet du moranyl,

Deux opérations de Moranylisation dans le Moyen-Congo

Par R. ARNAUD

Les terres babembés sont un groupement de trois terres, sises au sud-est de la subdivision de Sibiti, à un jour de marche au nord de la vallée du Niari, mi-partie en plaine, mi-partie en terrain accidenté, à la limite de la grande forêt et de la savane. De nombreux marigots irriguent les endroits situés en forêt : mais, fait paradoxal, les glossines y sont relativement rares (*Gl. tabaniformis* uniquement). Par contre d'innombrables insectes piqueurs s'y rencontrent, pouvant donner lieu à des épidémies de case : mais prendre ce mode d'infestation pour la généralité serait une exagération de parti pris.

L'histoire nosologique de ce groupement est résumée dans le tableau suivant :

Nom des terres	Recensés	Trypanosomés existants		
		1926	(1 ^{re} visite) 1927	(2 ^e visite) 1927
Goma-Sangha	650	126	243	549
Boungou-Pandi	404	105	183	305
Niama-Moulengué.	698	48	79	pas faite

soit un pourcentage global d'infestations au 30 septembre 1927 de 51,8 pour Goma-Sangha et 74 0/0 pour Boungou-Pandi.

La véritable épidémie sommeilleuse des terres babembés avait, dès septembre 1928, retenu l'attention. Après les brillants résultats obtenus par le docteur BOSSERT et Mme DE TRÉVISE dans la subdivision des Moroubas, par l'injection préventive de 30g aux sujets indemnes, et les résultats encourageants obtenus dans le « couloir » (LEDENTU et VAUCÉL) par la même méthode, il était logique d'expérimenter dans les terres babembés cette nouvelle méthode de prophylaxie chimique.

Devant la gravité de cette épidémie, le docteur BASILE, chef du secteur, reçut l'ordre de moranyliser ces deux terres. Des instructions précises lui avaient été données, concernant soit l'emploi du médicament, soit la nécessité de faire un dépistage soigneux, et qui pouvaient se résumer ainsi :

1° Faire un dépistage très soigneux pour éviter d'injecter des malades en incubation ;

2° Chez les indemnes, injecter une solution de moranyl au titre de 1 g. par 5 cm³ d'eau, à raison de 2 cg. par kg. ;

3° Atoxyliser ou réatoxyliser tous les trypanosomés ;

4° Laisser comme témoins les femmes enceintes. Les injections ont été faites le 12 novembre par le docteur BASILE et surtout par l'agent sanitaire LYUBOVIN MICHEL, qui a fait la presque totalité des opérations : sans autres incidents signalés que de vives démangeaisons, spécialement au talon, immédiatement après la piqure, et quelques vomissements.

Celles-ci peuvent se résumer ainsi :

Nom de la terre	Vus	Injectés	Non injectés
Goma-Sanga	709	333	45
Boungou Pandi	587	230	27
Total	1.296	563	72

Un premier contrôle a eu lieu à partir du 9 décembre 1927 moins d'un mois après l'injection. Les résultats ont été assez différents de mon attente. 315 moranylisés ont été revus, pour Goma-Sangha, 162 seulement pour Boungou-Pandi, deux villages de la terre : Mokassa et Manengué, ayant été ramenés par l'autorité administrative sur la zone de Mouyondzi.

Le tableau suivant montre les résultats obtenus :

Nom de la terre	Moranylisés	N. T.	N. T. 0/0	Exemptés	N. T.	N. T. 0/0
Goma-Sangha	318	14	4,4	45	4	6,5
Boungou-Pandi	162	13	8	27	2	8,5
Total	480	27	5,52	72	5	6,9

Le résultat était assez décevant. Certes l'ensemble des mesures s'était montré assez efficace (atoxylisation, moranylisation, changement des villages sur de nouveaux emplacements), puisque l'épidémie s'était considérablement ralentie, mais les exempts représentaient un pourcentage à peine supérieur à celui des moranylisés.

Fin décembre 1928, bien que très pressé par le temps, je crus cependant de mon devoir d'aller jeter un coup de sonde rapide dans les terres Babembés. Quoique ce contrôle, un peu superficiel et insuffisant, ait eu lieu dans les premiers jours de janvier 1929, j'en ferai état dans ce rapport, car il éclairera cette expérience.

Ce contrôle révéla un véritable désastre. Au bout de 13 mois, on sentait que le moranyl était à fin d'action, et que la trypanosomiase, endormie, camouflée en quelque sorte par le 309, venait de se réveiller plus forte que jamais.

Dans la terre de Goma-Sangha, je vis suffisamment de monde ; chez les Boungou-Pandi, la grande majorité des hommes était

au Congo Belge, ou en brousse ! ce qui fait que je vis seulement 140 indigènes. Pressé par le temps et le souci de 170 malades qui m'attendaient au camp de Zanaga, je n'ai pu rester les 6 à 12 jours qui m'auraient été nécessaires pour voir tout le monde. Mais tels quels, les résultats étaient suffisamment démonstratifs :

Nom de la terre	Recensés	Vus	N. T.	N. T. non moranylisés	N. T. moranylisés
Goma-Sangha .	631	608	36	5	31
Boungou-Pandi .	404	140	29	3	26

(Les chiffres donnés sont ceux du recensement de 1928).

Ces nombres sont effrayants. Reportons-nous en effet au nombre des moranylisés, et ils montreront un indice de contaminations nouvelles au moins égal à celui des non moranylisés.

Nom de la terre	Total des moranylisés	Moranyl. revus 2 ^e visite	N. T. moranyl.	Total des non moranyl.	Non moranyl. revus	N. T. non moranyl.
Goma-Sangha .	318	299	31	45	36	5
Boungou-Pandi.	162	51	26	27	20	5
Total. . .	400	350	57	72	56	8

Soit 16 o/o de N. T. moranylisés et 14 o/o de N. T. non moranylisés.

En totalisant nos contrôles, nous avons donc à peu de chose près les indices de contamination annuelle, en réalité très inférieur à la vérité car, au dernier contrôle, 150 moranylisés étaient absents.

	Moranylisés	N. T. moranyl.	Indice de contagé annuel 0/0	Non moranyl.	N. T. non moranyl.	Indice de contagé annuel 0/0
Goma-Sangha .	315	45	15	43	8	17
Boungou-Pandi.	165	39	23	29	5	18
Total. . .	480	84	18	72	13	18

Nous répétons que ces chiffres sont inférieurs à la réalité, car nous avons revu à notre dernier contrôle 72 o/o de moranylisés seulement, contre 80 o/o de moranylisés.

Somme toute, nous avons en un an 84 contaminations nouvelles sur 450 moranylisés, soit 18 o/o. Il serait puéril de nier que cette expérience a abouti à un échec : mais il n'est ni cieux, ni inutile d'en rechercher les causes.

Dès mon premier contrôle, j'ai été frappé de la discordance des résultats obtenus ailleurs, par BOSSERT et Mme DE TRÉVISE en particulier, et de ceux que j'avais sous les yeux, et me suis livré

à une enquête aussi précise que j'ai pu sur les conditions de l'expérience.

Trois facteurs pouvaient influencer sur les résultats :

1^o Dépistage insuffisant, laissant passer des malades plus ou moins en incubation ;

2^o Préparation de la solution ;

3^o Posologie du médicament.

Nous allons examiner successivement ces trois points.

1^o Conditions dans lesquelles s'est effectué le dépistage. — Sur 470 moranylisés, 133 étaient au moment de l'examen porteurs de ganglions. Tous avaient naturellement une P. G. négative. 32 seulement ont subi une triple centrifugation, et 38 une ponction lombaire, l'examen du L. C. R. s'étant borné à la numération cellulaire, sans dosage d'albumine ni examen du culot de centrifugation. Pour tous les autres, la simple constatation d'une P. G. négative, ou l'absence de ganglions, suffit à les faire classer « bons à moranyliser ». La ponction rachidienne ne donna d'ailleurs pas une discrimination bien sévère : des ganglionnaires ayant 23 et 26 cellules ont été injectés. Il semble donc qu'il y ait une légère insuffisance de dépistage.

2^o Préparation de la solution. Elle m'a paru correcte. Faite à un tiers, c'est l'agent sanitaire LYOUBOVIN qui la préparait lui-même. Y a-t-il eu des grumeaux ce qui est facile ? Je n'ai pu le savoir. Je crois que les instructions données n'ont pas assez insisté sur l'importance et la délicatesse de la préparation de cette solution.

3^o Mais c'est là, à mon sens, que réside la grosse faute. Le docteur BASILE et LYOUBOVIN, qui a fait tout seul la presque totalité du travail, n'avaient pas de bascule. Et soit timidité thérapeutique, peur des accidents, ou mauvaise appréciation des poids, les doses injectées ont été la plupart du temps très insuffisantes. Sur 450 moranylisés que j'ai pu à différentes reprises, revoir et peser, j'ai eu les résultats suivants :

Dose de Moranyl reçue par kilogramme	Nombre d'injectés	N. T.	Nouvelles contaminations o/o
0,02	25	0	0
entre 0,02 et 0,015	57	4	7
» 0,015 et 0,01	247	41	17
moins de 0,01	121	39	32

Ce tableau est absolument typique. Aucun moranylisé à 0,02 n'a été contaminé, et le tiers de ceux ayant reçu 0,01 et moins

est devenu sommeilleux, chiffre tout à fait semblable à celui des contaminations nouvelles avant moranylisation.

M. le médecin-général CONDÉ qui a bien voulu m'accompagner dans les terres Babembés, s'est d'ailleurs rendu compte par lui-même de l'importance de ce facteur ?

Il y a donc échec de l'expérience, mais cet échec ne peut honnêtement être imputé au compte du moranyl. L'expérience est à reprendre sur des bases plus scientifiques. La conclusion qui s'impose est que de nouvelles expériences ne peuvent être confiées qu'à des médecins expérimentés, consciencieux, et munis d'un esprit scientifique suffisant pour établir de rigoureuses conditions d'expérience.

Par ailleurs, la troisième de ces terres babembés, la terre Niama, qui avait, en 1927, 79 N. T. pour 660 recensés, m'avait fourni, en août 1928, 75 N. T., soit un pourcentage d'infestation globale de 42,8 et 11,2 de contaminations nouvelles. Ayant apporté une quantité appréciable de moranyl de France, et en ayant reçu par ailleurs du service de santé, je demandai, et obtins de faire une nouvelle expérimentation sur cette terre.

Une expérience de moranyl *per os* avait eu lieu en 1927, qui avait donné des résultats encourageants. La dose employée était de 4 g. en 10 prises journalières de 0,40. L'avantage de cette façon d'agir était l'absence totale de réactions, la possibilité de donner du 309 à tous ceux chez qui le moranyl intraveineux était contre-indiqué. Rénaux cardiaques, débiles, femmes enceintes, vieillards, étendant ainsi à la collectivité entière le cadre d'action du produit, et le rendant, en cas d'expériences concluantes, d'autant plus précieux.

Après traitement de tous les sommeilleux, soit sur place par le trypoxy, soit par la tryparsamide au centre de traitement de Sibiti, je me trouvai sur cette terre, en présence de 506 indigènes, 131 hommes, 186 femmes, 180 enfants. A tous, ganglionnaires ou non, je fis une ponction ganglionnaire quand il y avait lieu, une triple centrifugation sanguine, et une ponction rachidienne, suivie de rachialbuminimétrie, numération cellulaire et examen du culot de centrifugation.

A la suite de ces recherches, je conservai 226 individus, 94 hommes, 93 femmes, 39 enfants qui avaient le triple critérium suivant :

PG = 0, TC = 0, PL : A = moins de 0,20, C moins de 20, Culot OT.

Ayant été très frappé lors des contrôles de Goma-Sangha et Boungou-Pandi de l'importance de la question des doses je décidai de serrer le problème de plus près, et au lieu d'une dose

« omnibus » de 4 g., je donnai 0,8 par kg., en 4 prises de 0,02 par kg., un jour non l'autre, à jeun. Bien entendu, l'appréciation des poids avait eu lieu à la bascule. Pour la commodité de l'emploi une solution à 1/50 était préparée par petites quantités successives par moi-même ou ROUSSET, et la dose indiquée devant nous. Il n'y a donc aucune imprécision à ce sujet.

Sur les 226, 209 ont pris les 4 doses, les 17 autres en ont pris 3, ayant disparu pour la 4^e. 812 g. de moranyl ont été employés.

Cette expérience a eu lieu du 23 août au 9 septembre 1928.

Le 6 janvier 1929, après avoir vu les autres terres Babembés, dans les conditions indiquées plus haut, je me rendis à Niama pour y effectuer un premier contrôle, 4 mois après l'opération. Tout comme à Boungou-Pandi, je vis peu de monde, pour les mêmes raisons. Les résultats obtenus n'ont donc qu'une valeur d'indication. Un contrôle complet aura lieu au bout de 7 mois, pour avoir des chiffres comparables avec ceux des expériences antérieures. Tels, voici les résultats :

Vus	A. T. vus	Moranyl. vus	N. T. moranyl.	0/0	Non moranyl. vus	N. T. non moranyl.	0/0
229	42	107	5	4,8	80	31	38

Ces résultats, sont d'autant plus intéressants que sur les 5 N. T. moranylisés, il y en avait 2 qui n'avaient eu que 3 prises, sur les 8 revus qui étaient dans le même cas. Là aussi la question de dose intervient de façon marquée. Quoi qu'il en soit, sur 99 complètement moranylisés, nous avons 3 infections nouvelles soit 2,9 0/0 contre 38,7 0/0 chez les non moranylisés.

L'expérience est donc encourageante, tout en étant nettement inférieure à celle obtenue par ailleurs par voie veineuse. Mais l'une et l'autre ont leurs indications et se complètent harmonieusement.

Pour en terminer avec la moranylisation, il n'est peut-être pas sans intérêt de savoir que, dans les 3 subdivisions de Sibiti, Loudima, Mouyondi, il y a, sur 21 européens, 11 moranylisés, depuis 4 à 11 mois, avec O. T., alors que sur les 10 non moranylisés, il y a 4 cas de trypanosomiase depuis 6 mois. Peut-être y aurait-il lieu de conseiller officiellement ce mode de protection chez le blanc.

En dernier lieu, que peut-on conclure de ces diverses expériences ?

Il apparaît indéniable que le moranyl possède un pouvoir prophylactique et les immenses espoirs qu'il laisse entrevoir doivent être vérifiés au plus tôt. Certes, comme me le disait le professeur FOURNEAU, le moranyl est très cher, on hésite à l'em-

ployer parce qu'il est très cher, mais il est surtout très cher parce qu'on n'en fabrique pas assez ! Une fabrication vraiment industrielle ramènerait rapidement son prix d'achat à un prix qui ne serait pas notablement plus élevé que celui de la tryparsamide. Il importe d'être fixé au plus tôt sur les possibilités « réelles » du produit. Pour cela il ne faut pas lui faire la part trop belle en diminuant par l'atoxylisation et le changement des villages le réservoir de virus. Je crois donc que dans l'avenir on devra agir ainsi :

Prendre comme base d'expériences une terre ayant une infestation forte, de 25 à 40 o/o. Plus ne prouverait rien. Transitivement, ne pas soigner les sommeilleux, pour laisser intact le réservoir de virus. Parmi les non sommeilleux, faire deux groupes d'importance sensiblement égale. Injecter les autres après dépistage complet.

Mêmes directives pour l'expérimentation par voie buccale.

Peut-être y aurait-il lieu de voir comment agirait, non une dose unique, mais deux doses de 1 cg. 1/2 injectées à 3 mois d'intervalle, et si le pouvoir prophylactique ne s'en trouverait pas sensiblement prolongé, tout en évitant les accidents rénaux et d'intolérance.

Deux ou trois expériences ainsi conduites nous en apprendraient plus que beaucoup d'autres plus humanitaires d'allures, mais moins nettes.

Toujours est-il que cette expérimentation ne doit, ce me semble, être confiée qu'à un seul médecin, pour avoir unité d'action, médecin, bien entendu possédant suffisamment de sens critique. Je crois que, jusqu'à ce que toutes ces imprécisions soient bien réglées, on pourra dire de l'expérimentation du 309 ce que RAVAUT disait de la réaction de BORDET-WASSERMANN, « qu'elle n'a de valeur que par sa signature » (1).

(1) Au moment où je termine ce travail, une nouvelle prospection vient d'être effectuée dans la terre Niama, moranylisée par voie buccale (avril 1929) 7 mois 1/2 après le début de l'expérience. Cinq nouveaux trypanosomés ont été reconnus, dont un seul moranylisé, pourcentage tout à fait comparable à ceux relatés plus haut.

Un fait à signaler est que tous les moranylisés par voie buccale, reconnus sommeilleux présentaient des troubles digestifs accentués.

Par ailleurs il faut noter la tolérance remarquable du rein sain pour le moranyl. Deux faits amusants m'ont permis de m'en rendre compte :

1° Dans la terre Goma-Sangha, moranylisée par voie veineuse, un homme a reçu, par erreur, à quelques heures de distance, deux injections de 1 cg. 1/2 de 309, sans aucun trouble. Il est actuellement indemne, après 17 mois ;

2° Dans l'expérience par voie buccale de la terre Niama, il me restait,

M. FOURNEAU. — Voici les observations que me suggère le mémoire si intéressant de M. Arnaud :

1° Par la voie intraveineuse, le moranyl injecté à la dose de 0,02 par kilo, préserve de la maladie du sommeil les sujets traités, cela pendant un temps assez long qu'on ne peut encore déterminer avec précision et qui peut, du reste, varier avec les individus et avec le degré d'infestation, mais qui est au moins de trois mois ;

2° Les doses moindres ne protègent qu'un certain nombre de sujets traités ou ne protègent que pendant un temps très court ;

3° Si les reins sont en bon état, on pourra sans doute injecter des doses plus fortes ;

4° Le moranyl agit également par la voie buccale à la dose de 0,02 g. par kilo, donnée tous les deux jours, quatre fois de suite, soit en tout 0,08 g. par kilo (4 g. pour un homme de 60 kilos). Ce mode d'administration fournit un pourcentage d'immunisation très élevé, bien qu'inférieur à celui que donne l'injection intraveineuse. En effet, alors qu'après l'injection dans les veines le pourcentage des trypanosomés est nul (chez les non moranylisés il est de 38 o/o) par la voie buccale le nombre des trypanosomés est de 2,9 o/o. Il y aurait donc intérêt à augmenter les doses et à donner au moins 2 g. par jour, tous les deux jours, jusqu'à la dose totale de 8 g. ;

5° Le prix du moranyl, actuellement très élevé, ne doit pas arrêter les expériences. Il est absolument certain que ce prix baissera très notablement au fur et à mesure des demandes, c'est-à-dire lorsque les demandes seront suffisamment importantes pour que la fabrication soit montée sur un pied vraiment industriel ;

après chaque séance, quelques centimètres cubes de la solution préparée. Je mesuis aperçu, le dernier jour que le chef Niama et son capita, vidaient consciencieusement ces fonds de flacon, dont je ne m'occupais pas et pour cause. J'estime que le chef Niama a pris en tout environ 16 g. de moranyl, son capita, 13, ce qui donne respectivement 31 et 26 cg. du produit, doses énormes.

Je me demande s'il n'y aurait pas lieu, vu ce phénomène et l'importance de la question des doses dans la durée de l'immunité, de serrer la question de plus près en faisant un examen du rein complet et secondairement, en injectant en une ou deux fois, à deux jours d'intervalle par exemple, des doses pouvant aller jusqu'à 3 cg. et même 3 cg. 1/2 par kilo.

L'épreuve de ROWNTREES, par voie veineuse, aisément praticable, même en brousse, pourrait facilement permettre de pratiquer le « classement rénal » qui serait la base de cette méthode d'agir.

6° Il ne faut pas demander au moranyl une immunisation de trop longue durée, du moins tant qu'on n'aura pas établi d'une manière précise les doses tolérées. Il sera donc prudent de recommencer les injections tous les trois mois.

ERRATUM

Bull. n° 7, 10 juillet, 1929, au Tableau de la page 569, 10^e ligne, lire 1797 au lieu de 1777 (Etude sur le Parasitisme intestinal à Cayenne, par V. LABERNADIE et H. MARNEFFE).

Le Gérant : P. MASSON
